

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/019048

International filing date: 21 December 2004 (21.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-423947  
Filing date: 22 December 2003 (22.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 10 March 2005 (10.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

22.12.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 2 月 2 2 日  
Date of Application:

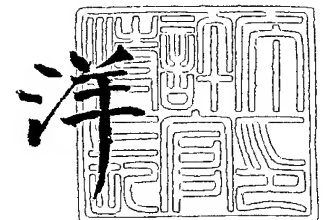
出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 4 2 3 9 4 7  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 3 - 4 2 3 9 4 7 ]

出      願      人            塩野義製薬株式会社  
Applicant(s):

2 0 0 5 年    2 月 2 5 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



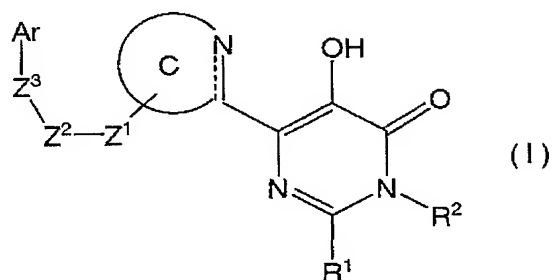
【書類名】 特許願  
【整理番号】 03P00098  
【提出日】 平成15年12月22日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 31/515  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社  
                                内  
    【氏名】 三神山 秀勲  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000001926  
    【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100108970  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 山内 秀晃  
    【電話番号】 06-6455-2056  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100113789  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 杉田 健一  
    【電話番号】 06-6455-2056  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 044602  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1  
    【包括委任状番号】 9720909  
    【包括委任状番号】 9905998

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

式:

【化 1】



(式中:

C環は、ピリミジン環と結合する原子に隣接する原子のうち、少なくとも1つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環;

$Z^1$ および $Z^3$ はそれぞれ独立して、単結合、O、S、S(=O)またはSO<sub>2</sub>;

$Z^2$ は、単結合、低級アルキレン、または低級アルケニレン;

Arは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール;

$R^1$ は、置換された低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい複素環式基、または置換されていてもよい複素環低級アルキル;

$R^2$ は、水素原子または置換されていてもよい低級アルキル)

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 2】

$Z^1$ が単結合またはO;  $Z^2$ が単結合または低級アルキレン;  $Z^3$ が単結合; かつArが置換されていてもよいフェニルである、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

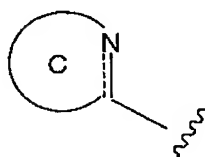
【請求項 3】

— $Z^1-Z^2-Z^3-Ar$ が4-フルオロベンジルである、請求項2記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 4】

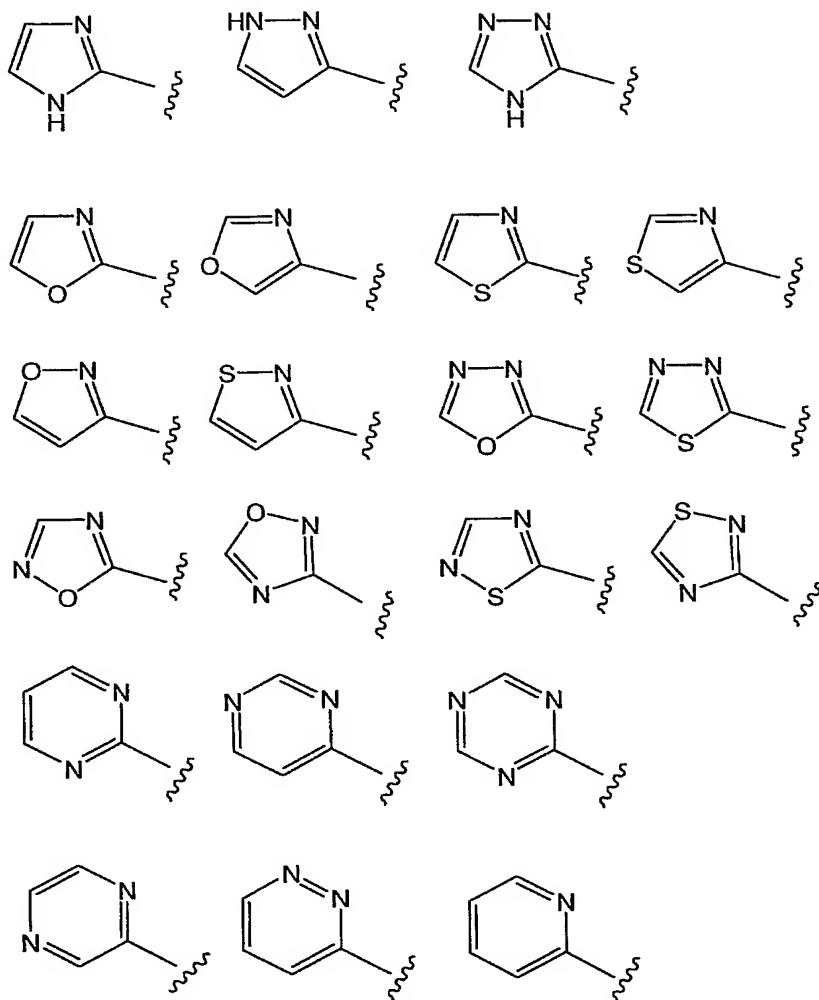
式:

【化 2】



で示されるC環式基が以下に示すいずれかの基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

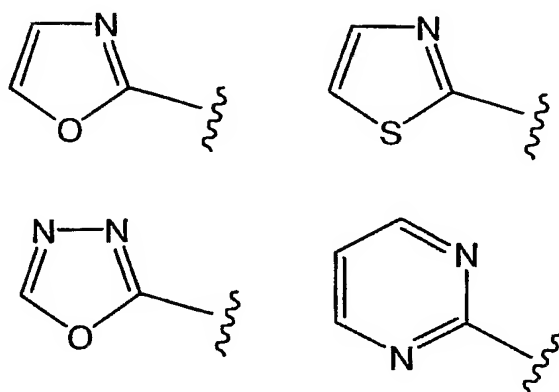
## 【化3】



## 【請求項5】

C環式基が、以下に示すいずれかの基である、請求項4記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

## 【化4】



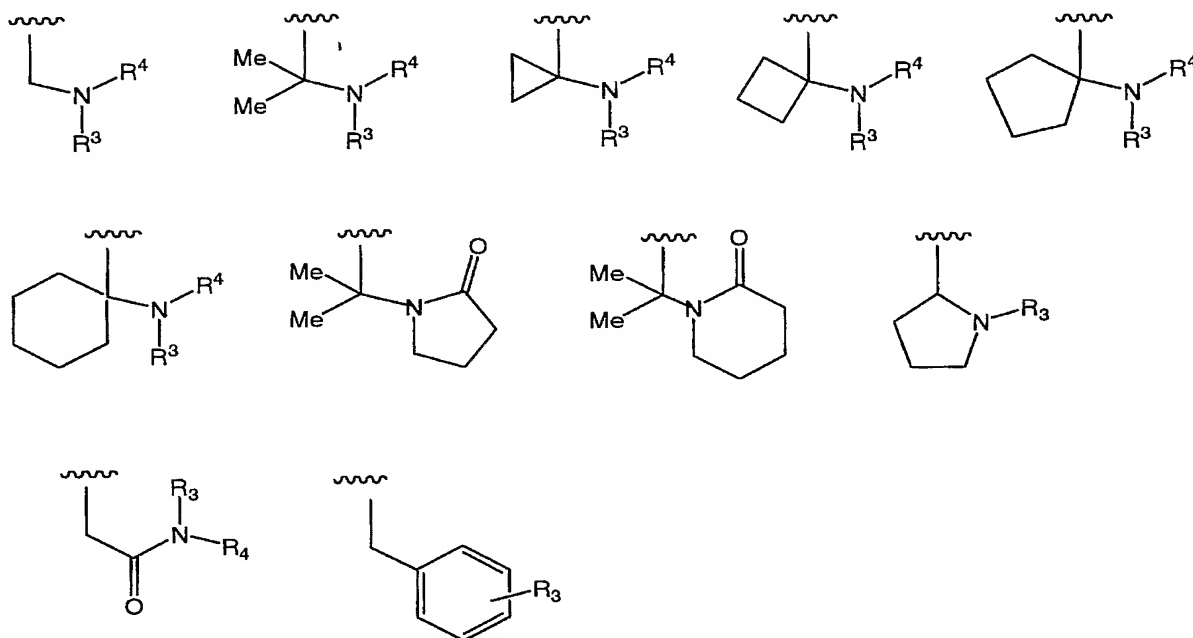
## 【請求項6】

$R^1$ が置換された低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい複素環低級アルキルまたは置換されていてもよい複素環式基であり、各置換基が $-NR^3R^4$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)NR^3R^4$  (式中、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいカルバモイルカルボニル、低級アルコキシカルボニルカルボニル、カルボキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよい複素環カルボニル、低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルまたは置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル)、オキソ、およびハロゲンからなる群から選択される基である請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項7】

$R^1$ が以下に示すいずれかの基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【化5】



(式中、 $R^3$ および $R^4$ は前記と同意義)

【請求項8】

$Z^1$ が単結合またはO； $Z^2$ が単結合または低級アルキレン； $Z^3$ が単結合；Arが置換されていてもよいフェニル；C環式基が請求項4または5記載の基；かつ $R^1$ が請求項6または7記載の基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項9】

請求項1～8のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する、医薬組成物。

【請求項10】

HIVインテグラーゼ阻害剤である請求項9記載の医薬組成物。

**【請求項 11】**

インテグラーゼが関与する疾患の予防または治療剤である、請求項 9 記載の医薬組成物。

**【請求項 12】**

抗ウイルス剤である、請求項 9 記載の医薬組成物。

**【請求項 13】**

抗 HIV 剤である請求項 9 記載の医薬組成物。

**【請求項 14】**

請求項 10 記載の医薬組成物に、逆転写酵素阻害剤および／またはプロテアーゼ阻害剤を組み合わせてなる抗 HIV 用合剤。

**【請求項 15】**

逆転写酵素阻害剤および／またはプロテアーゼ阻害剤の抗 HIV 活性を上昇させる活性を有する、請求項 10 記載の医薬組成物。

**【請求項 16】**

請求項 9 記載の医薬組成物を投与することを特徴とするエイズまたはエイズ関連合併症の予防又は治療方法。

**【請求項 17】**

エイズまたはエイズ関連合併症の予防または治療用の医薬組成物を製造するための請求項 1～8 のいずれかに記載の化合物の使用。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】H I V インテグラーゼ阻害活性を有するヒドロキシピリミジノン誘導体

## 【技術分野】

【0001】

本発明は、抗ウイルス作用を有する新規化合物、更に詳しくは、H I V インテグラーゼ阻害活性を有するヒドロキシピリミジノン誘導体及びそれを含有する医薬、特に抗H I V 薬に関する。

## 【背景技術】

【0002】

ウイルスのなかでも、レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus、以下H I Vと略す) は、後天性免疫不全症候群 (Acquired immunodeficiency syndrome、以下エイズ(A I D S)と略す) の原因となることが知られている。そのエイズの治療薬としては、これまでのところ逆転写酵素阻害剤 (A Z T、3 T C等) とプロテアーゼ阻害剤 (インディナビル等) が主流であるが、腎臓障害等の副作用や耐性ウイルスの出現等の問題が判明しており、それらとは異なる作用メカニズムを有する抗H I V 薬の開発が期待されている。

また、エイズの治療においては、耐性ウイルスが容易に出現するという理由から、現在、多剤併用療法が効果的であると報告されている。抗H I V 薬としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤の2種が臨床で使用されているが、同じ作用メカニズムを有する薬剤はしばしば交叉耐性を示し、又は付加的な効果を示すに過ぎず、異なった作用メカニズムの抗H I V 薬の開発が要望されている。

インテグラーゼ阻害剤としては、例えば、ヘテロ環基で置換されたヒドロキシピリミジノン誘導体が公知である (参照：特許文献1、上記26記載の化合物 (IX-2))。またカルバモイル基で置換されたヒドロキシピリミジノン誘導体が公知である (参照：特許文献2、3)。

【特許文献1】W O 0 3 / 1 6 2 7 5

【特許文献2】W O 0 3 / 3 5 0 7 6

【特許文献3】W O 0 3 / 3 5 0 7 7

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

【0003】

上記の状況下、新規なインテグラーゼ阻害剤の開発が要望されていた。

## 【課題を解決するための手段】

【0004】

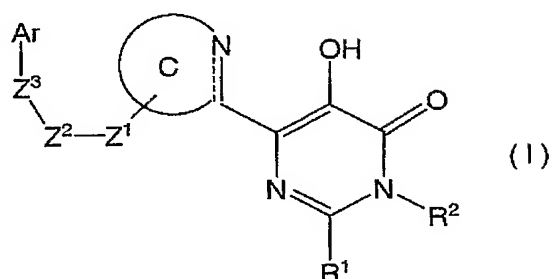
本発明者らは鋭意、研究した結果、新規なヒドロキシピリミジノン誘導体が強いH I V インテグラーゼ阻害作用を有することを見出した。さらに、本発明化合物及びそれらを含有する医薬が、抗ウイルス薬 (例：抗レトロウイルス薬、抗H I V 薬、抗H T L V - 1 (Human T cell leukemia virus type 1: ヒトT細胞白血病ウイルス1型) 薬、抗F I V (Feline immunodeficiency virus: ネコエイズウイルス) 薬、抗S I V (Simian immunodeficiency virus: サルエイズウイルス) 薬)、特に抗H I V 薬、抗A I D S 薬、またはその関連疾患の治療薬等として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下の発明に関する。

(1) 式：



## 【化6】



(式中:

C環は、ピリミジン環と結合する原子に隣接する原子のうち、少なくとも1つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環；

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>3</sup>はそれぞれ独立して、単結合、O、S、S(=O)またはSO<sub>2</sub>；

Z<sup>2</sup>は、単結合、低級アルキレン、または低級アルケニレン；

Arは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール；

R<sup>1</sup>は、置換された低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい複素環式基、または置換されていてもよい複素環低級アルキル；

R<sup>2</sup>は、水素原子または置換されていてもよい低級アルキル)

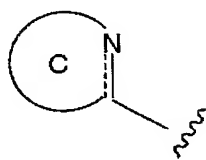
で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(2) Z<sup>1</sup>が単結合またはO；Z<sup>2</sup>が単結合または低級アルキレン；Z<sup>3</sup>が単結合；かつArが置換されていてもよいフェニルである、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(3) -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>-Arが4-フルオロベンジルである、上記2記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

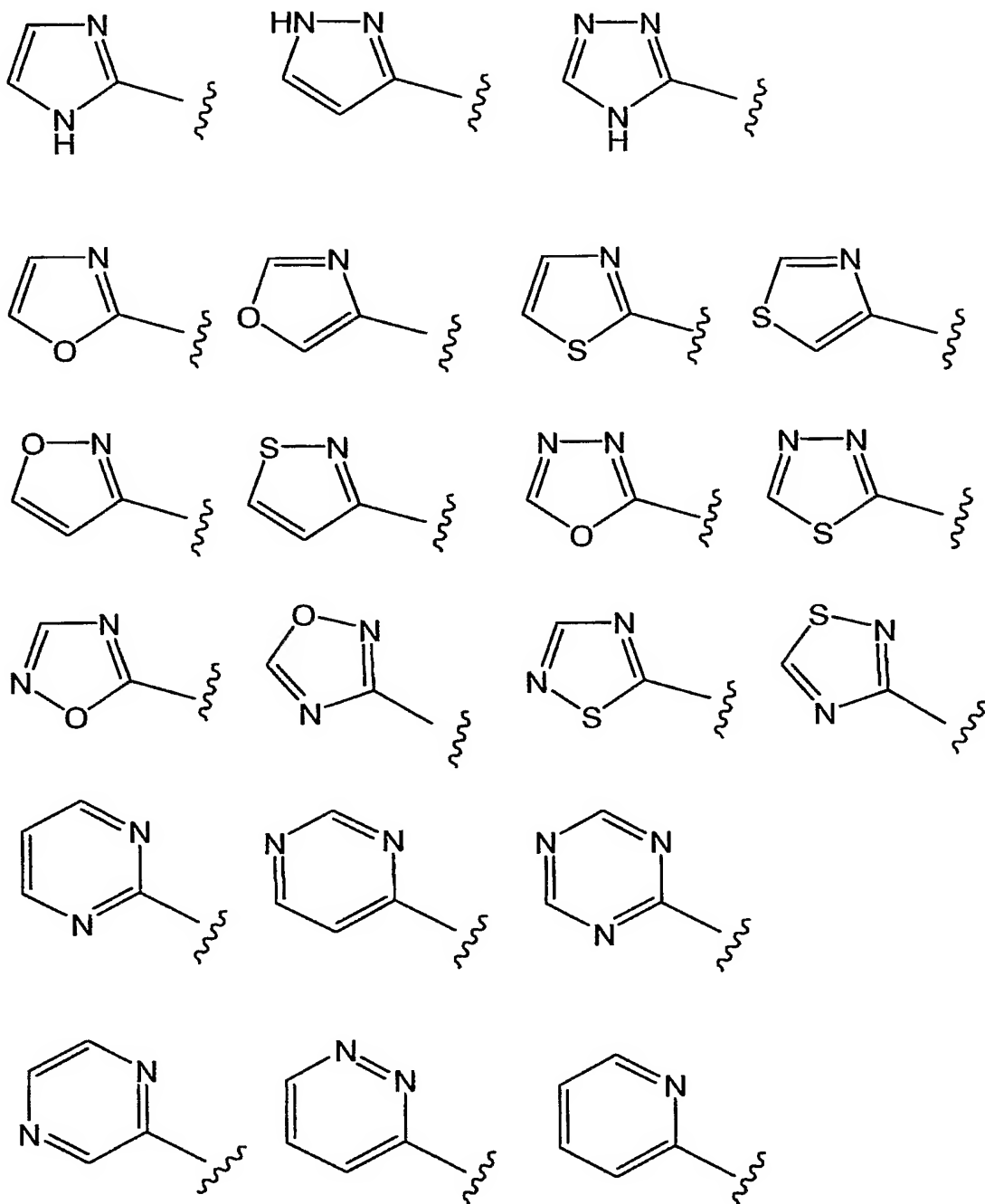
(4) 式:

## 【化7】



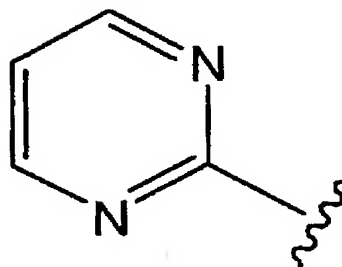
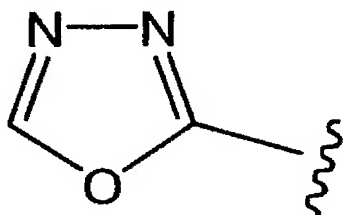
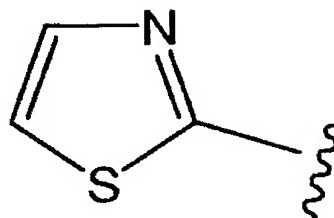
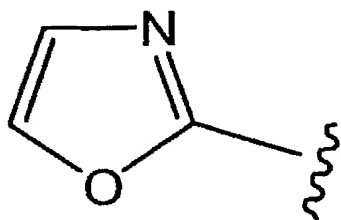
で示されるC環式基が以下に示すいずれかの基である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

## 【化8】



(5) C環式基が、以下に示すいずれかの基である、上記4記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

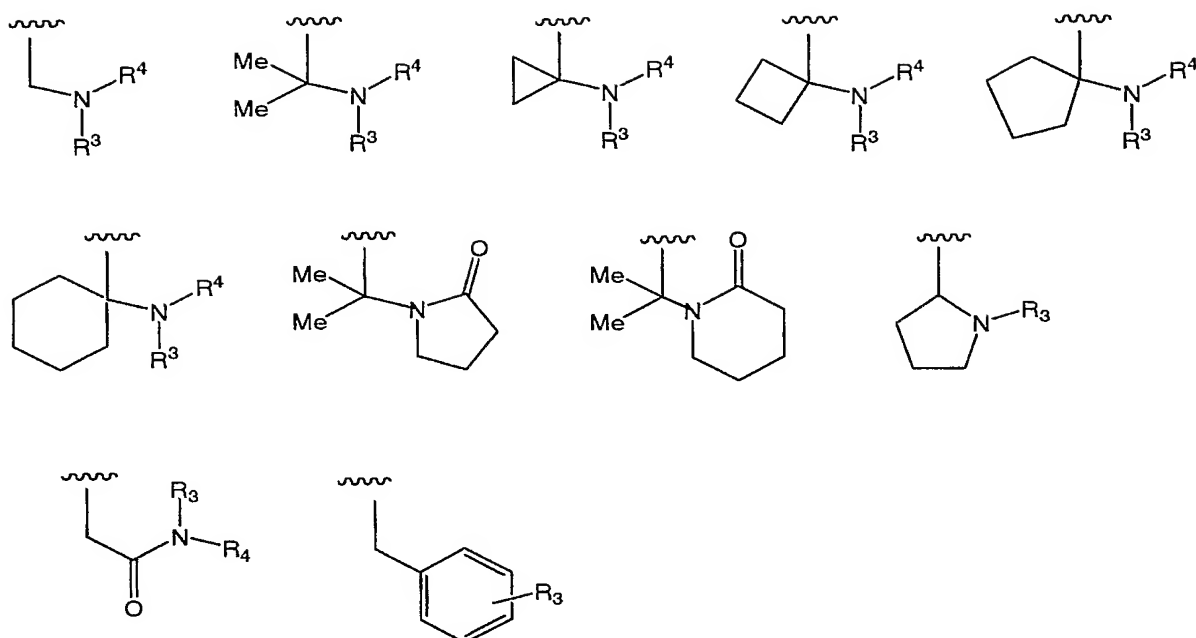
## 【化9】



(6)  $R^1$ が置換された低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい複素環低級アルキルまたは置換されていてもよい複素環式基であり、各置換基が $-NR^3R^4$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)NR^3R^4$  (式中、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアリアルコキシ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいアリアルカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいカルバモイルカルボニル、低級アルコキシカルボニルカルボニル、カルボキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよい複素環カルボニル、低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリアルスルホニルまたは置換されていてもよいヘテロアリアルスルホニル)、オキソ、およびハロゲンからなる群から選択される基である上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(7)  $R^1$ が以下に示すいずれかの基である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

## 【化10】



(式中、 $R^3$  および  $R^4$  は前記と同意義)

(8)  $Z^1$  が単結合または O;  $Z^2$  が単結合または低級アルキレン;  $Z^3$  が単結合; Ar が置換されていてもよいフェニル; C 環式基が上記 4 または 5 記載の基; かつ  $R^1$  が上記 6 または 7 記載の基である、上記 1 記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(9) 上記 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する、医薬組成物。

(10) HIV インテグラーゼ阻害剤である上記 9 記載の医薬組成物。

(11) インテグラーゼが関与する疾患の予防または治療剤である、上記 9 記載の医薬組成物。

(12) 抗ウイルス剤である、上記 9 記載の医薬組成物。

(13) 抗 HIV 剤である上記 9 記載の医薬組成物。

(14) 上記 10 記載の医薬組成物に、逆転写酵素阻害剤および/またはプロテアーゼ阻害剤を組み合わせてなる抗 HIV 用合剤。

(15) 逆転写酵素阻害剤および/またはプロテアーゼ阻害剤の抗 HIV 活性を上昇させる活性を有する上記 10 記載の医薬組成物。

(16) 上記 9 記載の医薬組成物を投与することを特徴とするエイズまたはエイズ関連合併症の予防又は治療方法。

(17) エイズまたはエイズ関連合併症の予防または治療用の医薬組成物を製造するための上記 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物の使用。

## 【発明の効果】

## 【0005】

本発明化合物は、インテグラーゼ阻害活性を有し、および/またはウイルス、特に HIV 細胞増殖阻害活性を有する。よって、インテグラーゼが関与する各種疾患やウイルス感染症(例: エイズ)等の予防または治療に有用である。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0006】

本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は単独で又は他の用語と一緒に使って以下の意味を有する。

「低級アルキレン」は、炭素数 1～6 個の直鎖状又は分枝状の低級アルキレンを意味し、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレン、ペンタメチレン又はヘキサメチレン等が挙げられる。好ましくは、炭素数 1～4 個の直鎖状の低級アルキレンであり、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン又はテトラメチレンが挙げられる。より好ましくはメチレンまたはエチレンである。

「低級アルケニレン」は、上記「低級アルキレン」に 1 個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数 2～6 個の直鎖状又は分枝状の低級アルケニレン基を意味し、例えば、ビニレン、プロペニレン又はブテニレンが挙げられる。好ましくは、炭素数 2～3 個の直鎖状の低級アルケニレンであり、例えば、ビニレン又はプロペニレンが挙げられる。

「アルキル」は、炭素数 1～10 個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。好ましくは、低級アルキル（炭素数 1～6 個）、より好ましくは炭素数 1～4 個の低級アルキルであり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。

「アルケニル」は、上記「アルキル」に 1 個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数 2～8 個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

「シクロアルキル」は、炭素数 3～10 個の環状飽和炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数 3～6 個のシクロアルキルである。

「シクロアルケニル」は、炭素数 3～10 個の環状の非芳香族炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロペニル（例えば、1-シクロプロペニル）、シクロブテニル（例えば、1-シクロブテニル）、シクロペンテニル（例えば、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル）、シクロヘキセニル（例えば、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル）、シクロヘプテニル（例えば、1-シクロヘプテニル）、シクロオクテニル（例えば、1-シクロオクテニル）等が挙げられる。

「アリール」は、単環芳香族炭化水素基（フェニル）及び多環芳香族炭化水素基（例えば、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリル等）を意味する。好ましくは、フェニル又はナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）が挙げられる。

「アラルキル」は、1～3 個の上記「アリール」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）等が挙げられる。好ましくは、ベンジルである。

「複素環式基」は、「ヘテロサイクル」または「ヘテロアリール」を意味する。

「ヘテロサイクル」は、窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも 1 個以上環内に有する、置換可能な任意の位置に結合手を有する非芳香族複素環式基（好ましくは 5～7 員環）を意味し、例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。なお、「非芳香族複素環式基」は、非芳香族であれば、飽和であつてもよく、不飽和であつてもよい。

「ヘテロアリアル」は、単環芳香族複素環式基及び縮合芳香族複素環式基を意味する。

単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環が、1～4個の5～8員の芳香族炭素環もしくは他の5～8員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

「ヘテロアリアル」としては、例えば、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、チアジアゾリル、イソチアジアゾリル（例えば、3-イソチアジアゾリル、4-イソチアジアゾリル、5-イソチアジアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、フラザニル（例えば、3-フラザニル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）、ベンゾフリル（例えば、2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル）、ベンゾチエニル（例えば、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル）、ベンゾイミダゾリル（例えば、1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、4-ベンゾイミダゾリル、5-ベンゾイミダゾリル）、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル（例えば、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル）、シンノリニル（例えば、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル）、キナゾリル（例えば、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル）、キノリル（例えば、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル）、フタラジニル（例えば、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル）、イソキノリル（例えば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル）、プリル、プテリジニル（例えば、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル）、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル（例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル）、インドリル（例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル）、イソインドリル、ファナジニル（例えば、1-フェナジニル、2-フェナジニル）又はフェノチアジニル（例えば、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル）等が挙げられる。

「アルコキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。

「アルコキシカルボニル」は、上記「アルコキシ」が置換したカルボニルを意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

「アルコキシアルキル」は、上記「アルコキシ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、*n*-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、*n*-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、*tert*-ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、*n*-プロポキシエチル、イソプロポキシエチル、*n*-ブトキシエチル、イソブトキシエチル、*tert*-ブトキシエチルなどが挙げられる。

「アルキニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の三重結合を有する炭素数2～8個のアルキニルを意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニル」は、上記「低級アルキル」が置換したスルホニルを意味し、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、*n*-ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、*tert*-ペンチルスルホニル、*n*-ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、*n*-ヘプチルスルホニル、*n*-オクチルスルホニル、*n*-ノニルスルホニル、*n*-デシルスルホニルなどが挙げられる。好ましくはメチルスルホニルである。

「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよいカルバモイル」、「置換されていてもよいカルバモイルカルボニル」の置換基としては、置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、ベンジル、カルバモイルアルキル（例：カルバモイルメチル）、モノまたはジアルキルカルバモイルアルキル（例：ジメチルカルバモイルエチル）、ヒドロキシアルキル、ヘテロサイクルアルキル（例：モルホリノエチル、テトラヒドロピラニルエチル）、アルコキシカルボニルアルキル（例：エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル）、モノまたはジアルキルアミノアルキル（例：ジメチルアミノエチル）等）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル、イソプロポキシエチル等）、アシル（例えば、ホルミル、置換されていてもよいアルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、メトキシエチルカルボニル、2,2,2-トリフルオロエチルカルボニル、エトキシカルボニルメチルカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル（例：メトキシエチルカルボニル）、アルキルカルバモイルアルキルカルボニル（例：メチルカルバモイルエチルカルボニル）、アルコキシカルボニルアセチル等）、置換されていてもよいアリアルカルボニル（例えば、ベンゾイル、トルオイル等）、置換されていてもよいアラルキル（例えば、ベンジル、4-フルオロベンジル等）、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、イソプロピルスルホニル、2,2,2-トリフルオロエタンスルホニル、ベンジルスルホニル、メトキシエチルスルホニル等）、アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよいアリアルスルホニル（例えば、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、4-フルオロベンゼンスルホニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル等）、アルキルで置換されていてもよいアリアル（例えば、フェニル、トリチル等）、アルキルアミノスルホニル（例えば、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル等）、アルキルアミノカルボニル（例えば、ジメチルアミノカルボニル等）、アルコキシカルボニル（例えば、エトキシカルボニル等）、シクロアルキルカルボニル（例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等）、置換されていてもよいスルファモイル（例えば、スルファモイル、メチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル等）、アルキルカルボニルアミノ（例：メチルカルボニルアミノ）、ヘテロサイクル（例：モルホリノ、テトラヒドロピラニル）、置換されていてもよいアミノ（例：モノまたはジアルキルアミノ（例：ジメチルアミノ）、ホルミルアミノ）等が挙げられる。好ましくはメチルである。

上記置換基は、モノまたはジ置換のいずれでもよい。

「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよいカルバモイル」、「置換されていてもよいカルバモイルカルボニル」のアミノ基は、アミノ基の2つの置換基が隣接する窒素原子と共に硫黄原子および／または酸素原子を環内に含有していてもよい含窒素

ヘテロサイクル（好ましくは5～7員環であり、また好ましくは飽和である）を形成してもよく、該環はオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよい。環を形成する硫黄原子はオキソで置換されていてもよい。例えば、ピペラジニル、ピペリジノ、モルホリノ、ピロリジノ、チアジナン-2-イル、2-オキソピペリジノ、2-オキソピロリジノ、1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル、4-ヒドロキシモルホリノ等の5員または6員の環等が好ましい。

「アルキルチオ」は、上記「アルキル」が硫黄原子に置換した基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、tert-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、n-ヘプチルチオ、n-オクチルチオ、n-ノニルチオ、n-デシルチオ等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6個のアルキルが硫黄原子に置換した基である。

「アルキルチオアルキル」は、上記「アルキルチオ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、n-プロピルチオメチル、イソプロピルチオメチル、n-ブチルチオメチル、イソブチルチオメチル、sec-ブチルチオメチル、tert-ブチルチオメチル、n-ペンチルチオメチル、イソペンチルチオメチル、ネオペンチルチオメチル、tert-ペンチルチオメチル、n-ヘキシルチオメチル、イソヘキシルチオメチル、n-ヘプチルチオメチル、n-オクチルチオメチル、n-ノニルチオメチル、n-デシルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオエチル、n-プロピルチオエチル、イソプロピルチオエチル、n-ブチルチオエチル、イソブチルチオエチル、sec-ブチルチオエチル、tert-ブチルチオエチル、n-ペンチルチオエチル、イソペンチルチオエチル、ネオペンチルチオエチル、tert-ペンチルチオエチル、n-ヘキシルチオエチル、イソヘキシルチオエチル、n-ヘプチルチオエチル、n-オクチルチオエチル、n-ノニルチオエチル、n-デシルチオエチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6個のアルキルチオが置換した炭素数1～2個のアルキルである。

「ハロアルキル」は、1個以上のハロゲンで置換された上記「アルキル」を意味する。特に、炭素数1～3個のハロゲン化アルキルが好ましく、例えば、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、1,1-ジクロロエチル、2,2,2-トリクロロエチルなどが挙げられる。

「ハロアルコキシ」は、上記「ハロアルキル」が酸素原子に置換した基を意味し、例えば、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、1,1-ジクロロエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシなどが挙げられる。

「ハロアルコキシアルキル」は、上記「ハロアルコキシ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、トリフルオロメトキシメチル、クロロメトキシメチル、ジクロロメトキシメチル、1,1-ジクロロエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、トリフルオロメトキシエチル、クロロメトキシエチル、ジクロロメトキシエチル、1,1-ジクロロエトキシエチル、2,2,2-トリクロロエトキシエチル等が挙げられる。

「アシル」は、上記「アルキル」が置換したカルボニルおよび上記「アリアル」が置換したカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル、ベンゾイル等が挙げられる。

「アルキルカルボニル」は、上記「アルキル」が置換したカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル等が挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ」は、上記「アルキルカルボニル」が酸素原子に置換した基を意味し、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ラウロイルオキシ等が挙げられる。

「複素環低級アルキル」は、上記「複素環式基」が置換した「低級アルキル」を意味し、好ましくはヘテロサイクル低級アルキルである。ヘテロサイクル低級アルキルは、より



好ましくは、5～7員のN原子含有環で置換されたイソプロピルである。

「ヘテロアラルキル」は、1～3個の上記「ヘテロアリール」が置換した上記「アルキル」を意味し、特にアルキル部分の炭素数が1～4のヘテロアラルキルが好ましい。特に、アルキル部分の炭素数が1又は2のヘテロアラルキルが好ましく、例えば、フリルメチル、チエニルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、ピラゾリルメチル、トリアゾリルメチル、テトラゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、ピリジルメチル、ピリダジニルメチル、ピリミジニルメチル、フラザニルメチル、ピラジニルメチル、オキサジアゾリルメチル、ベンゾフリルメチル、ベンゾチエニルメチル、ベンズイミダゾリルメチル、ジベンゾフリルメチル、ベンゾオキサゾリルメチル、キノキサリルメチル、シンノリニルメチル、キナゾリルメチル、キノリルメチル、フタラジニルメチル、イソキノリルメチル、プリルメチル、プテリジニルメチル、カルバゾリルメチル、フェナントリジニルメチル、アクリジニルメチル、インドリルメチル、イソインドリルメチル、ファナジニルメチル、フェノチアジニルメチル、フリルエチル、チエニルエチル、ピロリルエチル、イミダゾリルエチル、ピラゾリルエチル、トリアゾリルエチル、テトラゾリルエチル、オキサゾリルエチル、イソキサゾリルエチル、チアゾリルエチル、チアジアゾリルエチル、イソチアゾリルエチル、ピリジルエチル、ピリダジニルエチル、ピリミジニルエチル、フラザニルエチル、ピラジニルエチル、オキサジアゾリルエチル、ベンゾフリルエチル、ベンゾチエニルエチル、ベンズイミダゾリルエチル、ジベンゾフリルエチル、ベンゾオキサゾリルエチル、キノキサリルエチル、シンノリニルエチル、キナゾリルエチル、キノリルエチル、フタラジニルエチル、イソキノリルエチル、プリルエチル、プテリジニルエチル、カルバゾリルエチル、フェナントリジニルエチル、アクリジニルエチル、インドリルエチル、イソインドリルエチル、ファナジニルエチル又はフェノチアジニルエチル等が挙げられる。

。「置換された低級アルキル」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル」、「置換されていてもよい低級アルキレン」、「置換されていてもよい低級アルケニレン」、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよい低級アルキルカルボニル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいアリールカルボニル」、「置換されていてもよい複素環式基」、「置換されていてもよい複素環低級アルキル」、「置換されていてもよい複素環カルボニル」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいヘテロアラルキル」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオ」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ」、「置換されていてもよいアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル」、「置換されていてもよいアラルキルスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニル」、「置換されていてもよいアルコキシカルボニル」、「置換されていてもよいアルコキシ」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいスルファモイル」、等が置換基を有する場合、それぞれ同一又は異なる1～4個の、置換基群Bから選択される基で任意の位置が置換されていてもよい。

置換基群Bの例としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、ハロアルキル (例えば、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>等)、アルキル (例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル (例えば、ビニル)、アルキニル (例えば、エチニル)、シクロアルキル (例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル

(例えば、シクロプロペニル)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルケニルオキシ(例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ等)、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ(例えば、アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラルキルアミノ(例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アジド、アリール(例えば、フェニル等)、アラルキル(例えば、ベンジル等)、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル(例えば、アルキルカルバモイル(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル等)等)、スルファモイル、アシル(例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミド、オキソ等が挙げられる。

(より好ましい態様)

C環は、ピリミジン環と結合する原子に隣接する原子のうち、少なくとも1つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環を意味する。破線は結合の存在または不存在を示す。曲線部分は、C環を構成する原子及び結合を意味し、C環が芳香性を表わすように選択すればよい。C環は好ましくは、ピリミジン環と結合する原子が炭素原子であり、該炭素原子は、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている。C環は好ましくは、5～8員環であり、より好ましくは5または6員環であるが、他の環(例:炭素環、複素環)との縮合環であってもよい。C環は、1個のN原子以外にさらに、O、SおよびN原子からなる群から選択される1～4個、好ましくは1～3個の同一または異なるヘテロ原子を含有し得る。C環は好ましくは、N原子を1または2個含有するか、またはN原子を1または2個含有し、かつOまたはS原子を1個含有する。

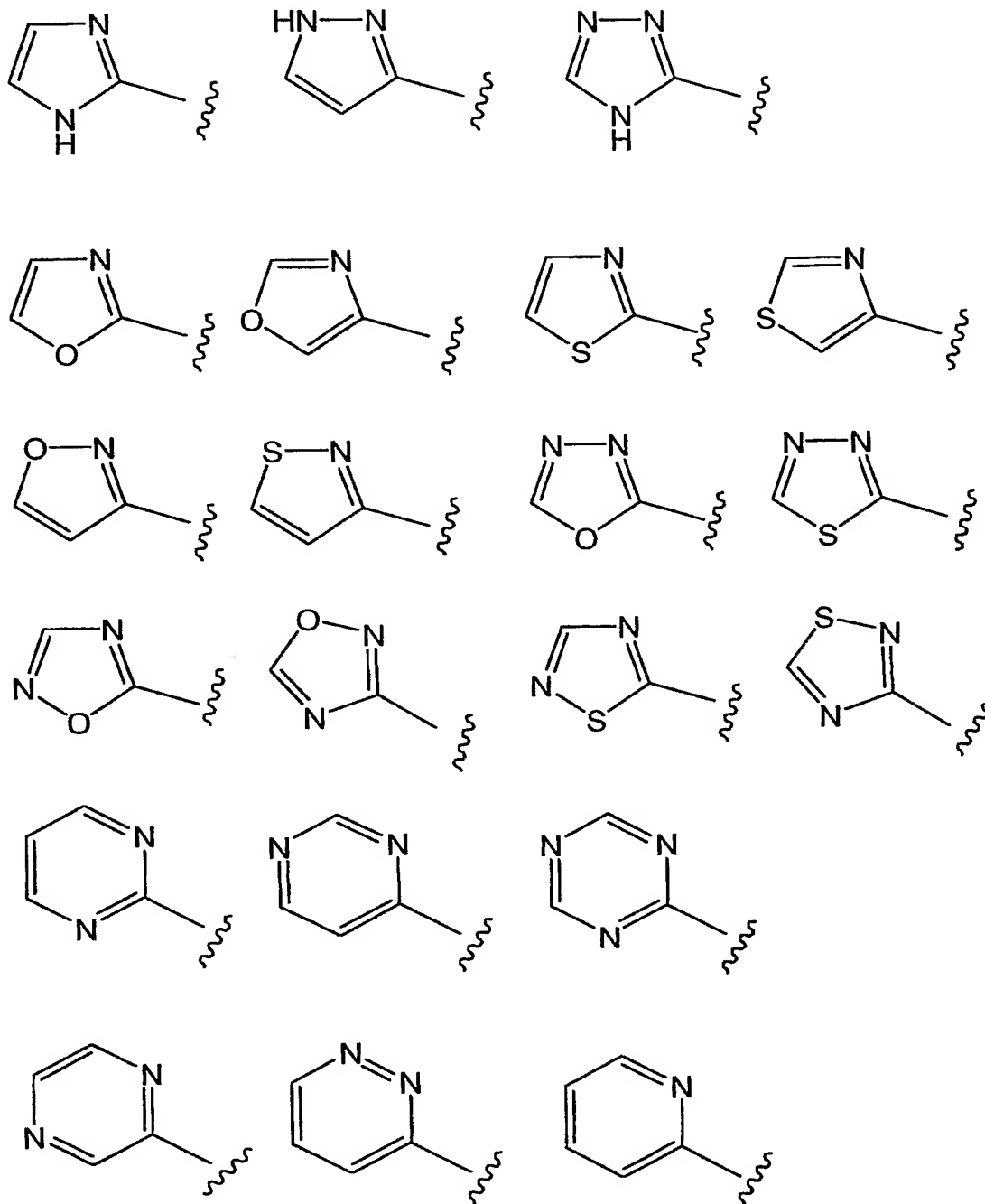
C環が単環である例としては、ピロール-2-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、イソキサゾール-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、イソチアゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、フラザン-3-イル等が挙げられる。より好ましくは、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、イソキサゾール-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、イソチアゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、フラザン-3-イル等が挙げられる。

C環が縮合環である例としては、上記の単環に1～4個の5～8員の芳香族炭素環(5～8員の芳香族炭素環)及び/又は他の5～8員の芳香族ヘテロ環(O原子、S原子、および/又はN原子を環内に1～4個含んでもよい5～8員の芳香族複素環)が縮合したヘテロアリールを意味する。縮合する芳香環としては、5員又は6員の環が好ましい。例えば、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、キノキサリン-2-イル、シンノリン-3-イル、キナゾリン-2-イル、キナゾリン-4-イル、キノリン-2-イル、フタラジン-1-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、プリン-2-イル、プリン

-6-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル、プテリジン-4-イル、プテリジン-6-イル、プテリジン-7-イル、カルバゾール-1-イル、フェナントリジン-6-イル、インドール-2-イル、イソインドール-1-イル等が挙げられる。

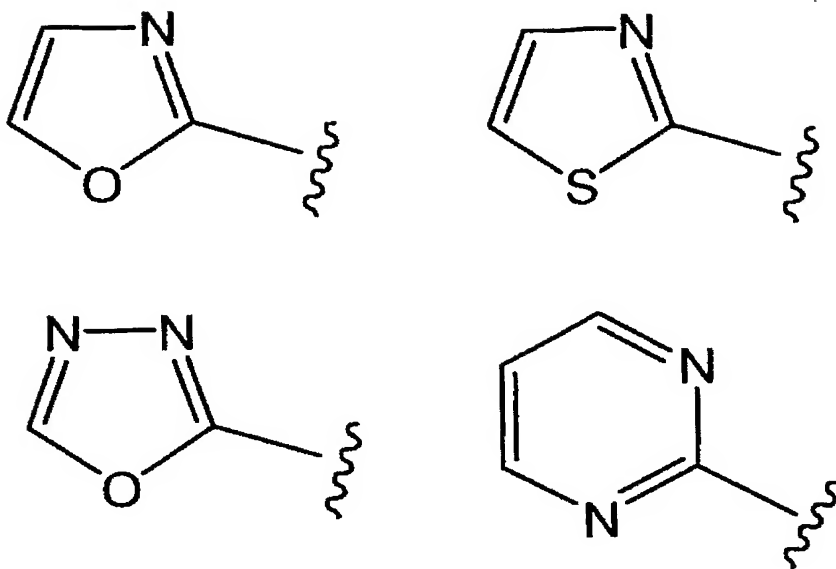
C環は好ましくは以下に示す環である。

【化11】



C環はより好ましくは以下に示す環である。

## 【化 12】



$Z^1$ および $Z^3$ はそれぞれ独立して、単結合、O、S、S(=O)またはSO<sub>2</sub>である。  
 $Z^1$ は好ましくは単結合またはOである。 $Z^3$ は好ましくは単結合である。

$Z^2$ は、単結合、低級アルキレン、または低級アルケニレンであるが、好ましくは単結合、メチレンまたはエチレンである。

Arは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであるが、好ましくは置換されていてもよいアリール、より好ましくはハロゲンで置換されていてもよいアリールである。

— $Z^1$ — $Z^2$ — $Z^3$ —Arは、好ましくは、 $Z^1$ が単結合またはO； $Z^2$ が単結合、メチレンまたはエチレン； $Z^3$ が単結合；およびArが置換されていてもよいアリール（特に好ましくはハロゲンで置換されていてもよいフェニル）である。— $Z^1$ — $Z^2$ — $Z^3$ —Arは、より好ましくは4-フルオロベンジルや4-フルオロフェニルオキシ等である。

$R^1$ は、アルキル（但し、メチルを除く）、置換された低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい複素環式基、または置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、好ましくは、置換された低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい複素環式基または置換されていてもよい複素環低級アルキルである。該複素環低級アルキルは、ヘテロサイクル低級アルキルおよびヘテロアラルキルを包含する。

置換された低級アルキルの低級アルキルは、好ましくはメチル、イソプロピル等である。

$R^1$ の各「置換されていてもよい」における置換基は前記置換基群Bからも選択され得るが、好ましくは—NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、—C(=O)R<sup>3</sup>および—C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>からなる群や、オキシ、ハロゲン、または後記R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>等から選択される。

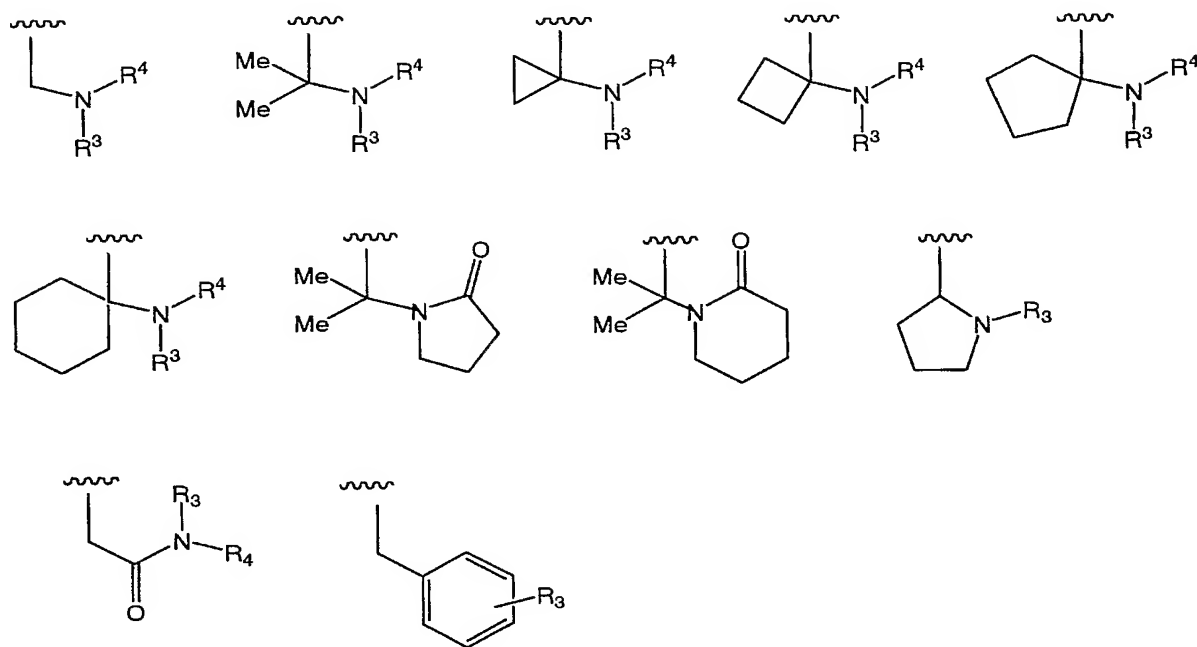
R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいカルバモイルカルボニル、低級アルコキシカルボニルカルボニル

、カルボキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよい複素環カルボニル、低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルまたは置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルである。

$R^3$ および $R^4$ のより好ましい組合わせは、 $(R^3, R^4) = (H, H)$ 、 $(H, Me)$ 、 $(H, COMe)$ 、 $(H, COCONMe_2)$ 、 $(H, COCONHMe)$ 、 $(H, COPh)$ 、 $(H, CO-2-ピリジル)$ 、 $(Me, Me)$ 、 $(Me, COMe)$ 、 $(Me, COCONMe_2)$ 、 $(Me, COCONHMe)$ 、 $(Me, COPh)$ 、 $(Me, CO-2-ピリジル)$ などであり、より好ましくは $(H, H)$ 、 $(H, COMe)$ である( $Me$ :メチル、 $Ph$ :フェニル)。

$R^1$ はさらに好ましくは、以下に示すいずれかの基である。

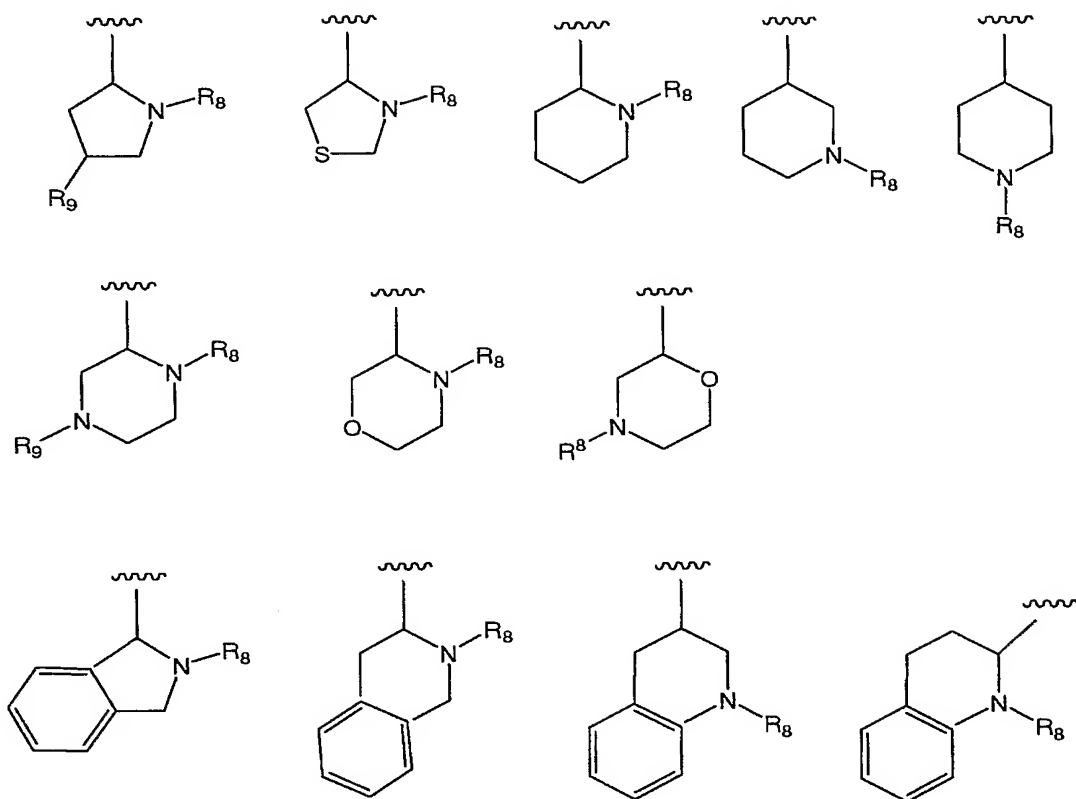
【化13】



(式中、 $R^3$ および $R^4$ は前記と同意義)

$R^1$ はまた別の態様として以下に示す基であってもよい。

## 【化14】



(式中、 $R^8$ および $R^9$ はそれぞれ独立して、1) 水素、2) 置換されていてもよい低級アルキル(置換基: OH、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコシカルボニル、低級アルキルチオ、モノまたはジ低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、モノまたはジ低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル)、3) 低級アルキルカルボニル、4) 低級アルキルオキシカルボニル、5) モノまたはジ低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、6) モノまたはジ低級アルキルで置換されていてもよいアミノで置換された低級アルキルカルボニル、7) 低級アルキルスルホニルなどである。)

$R^2$ は、水素または置換されていてもよい低級アルキルであり、好ましくは水素または低級アルキル(例: メチル)である。

化合物(I)はより好ましくは、以下の態様を含む。

(1)  $Z^1$ が単結合またはO;  $Z^2$ が単結合、メチレンまたはエチレン;  $Z^3$ が単結合; Arが置換されていてもよいフェニルである場合。

(2) C環式基が前記(4)または(5)記載の基; かつ $R^1$ が前記(6)または(7)記載の基である場合。より好ましくは、C環式基が前記(5)記載の基; かつ $R^1$ が前記(7)記載の基である場合。

(3)  $R^2$ が水素原子または低級アルキル、より好ましくはメチルである場合。

(4) 上記(1)~(3)を同時に満たす場合。

(5)  $-Z^1-Z^2-Z^3-Ar$ が4-フルオロベンジルまたは4-フルオロフェニルオキシ; C環式基がオキサゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、または1,3,4-オキサジアゾール-2-イル;  $R^2$ がメチル; かつ $R^1$ が置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいN含有脂肪族5~7員、または置換されていてもよいアミノで置換された低級アルキルである場合。この場合、さらに好ましくは、例えば $R^1$ が置換されていてもよいベンジル

(置換基の例: ハロゲン, 参照: 実施例 1 等)、置換されていてもよい N 含有脂肪族 5 ~ 7 員 (置換基の例: 低級アルキルカルボニル, 参照: 実施例 2)、または置換されていてもよいアミノで置換された低級アルキル (置換基の例: 低級アルキルカルボニル, 参照: 実施例 3, 4) である。

化合物 (I) は、例えば WO 03/16275 号に記載の類似化合物と比較した場合、特に R<sup>1</sup> 部分の置換基として、比較的嵩高い基を導入したことにより、薬理活性が著しく改善された。化合物 (I) は、インテグラーゼ阻害作用および/または HIV 細胞の増殖阻害活性を示す。

本発明は、化合物 (I) のプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩及びそれらの溶媒和物も提供する。本発明化合物の理論上可能なすべての互変異性体、幾何異性体等も、本発明の範囲内である。

プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985 に記載されている。

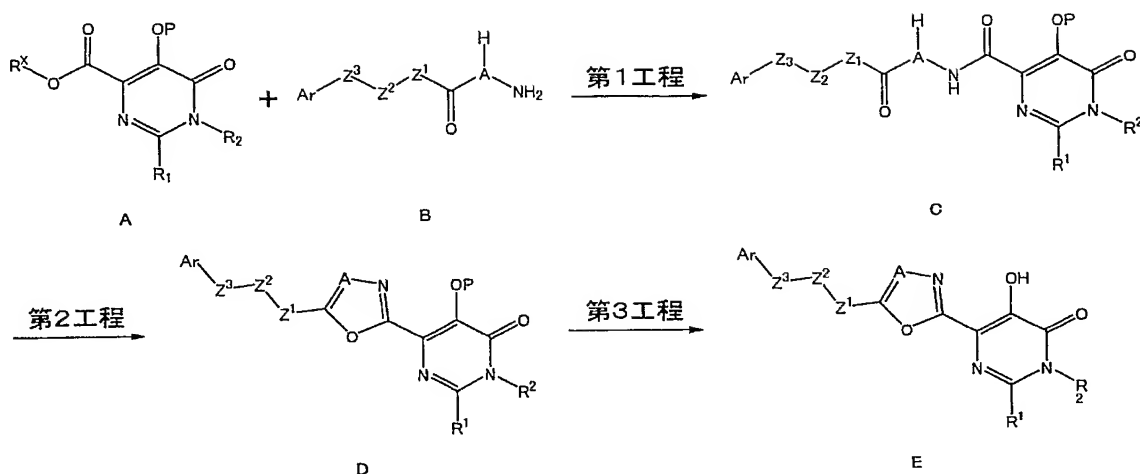
本発明化合物の製薬上許容される塩としては、塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩またはエチレンジアミン塩等の脂肪族アミン塩；N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ベネタミン塩等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第 4 級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

本発明化合物の溶媒和物としては、アルコール和物や水和物等が挙げられる。

本化合物の一般的製法を以下に例示する。

(A 法)

## 【化15】



(式中、Pは水素原子またはヒドロキシ保護基；AはC HまたはN；R<sup>x</sup>は低級アルキル(例：メチル，エチル)；その他の記号は前記と同意義)

(第1工程)

本工程は、化合物Aと化合物Bを縮合させて化合物Cを製造する工程である。即ち、Advanced Organic Chemistry, 3<sup>rd</sup> ed. John Wiley & Sons, 1985, p370-376等に記載のカルボン酸誘導体のアミド化反応である。

化合物Aはそのまま反応させてもよいが、対応する酸クロリドや活性エステルに変換してから反応させてもよく、好ましくは対応するカルボン酸に変換した後、化合物Bと縮合剤の存在下、適当な溶媒中で行う。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等を使用することができる。必要ならば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールやN-ヒドロキシスクシンイミド等の試薬、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの塩基を添加することもできる。

反応温度としては0～150℃、好ましくは室温から70℃である。

反応溶媒としては、広く非プロトン性溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム等が好ましい。

化合物Aは、WO 03/035077に記載の化合物であるか、または該公報やJ. Heterocycl. Chem., 16, 1423-1424 (1979)に記載の方法や本実施例に準じて合成できる。即ち、シアノ化合物(R<sup>1</sup>-CN)とヒドロキシアミン類(NHR<sup>2</sup>-OH)を反応させて得られるアミドオキシム(R<sup>1</sup>-C(NH<sub>2</sub>)=N-OHまたはR<sup>1</sup>-C(=NH)-NR<sup>2</sup>-OH)にアセチレンジカルボン酸ジメチルを反応させることにより、化合物A(P=水素原子)が得られる。この後、所望により、ヒドロキシを保護してもよい。

ヒドロキシ保護基Pとしては、例えば、アシル(例：アセチル、ピバロイル、ベンゾイル)、アラールキル(例：ベンジル)、低級アルキル(例：メチル)、アルコキシアルキル(例：メトキシメチル、メトキシエチル)、低級アルキルスルホニル(例：メタンスルホニル)、アリールスルホニル(例：ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル)、アルコキシカルボニル(例：メトキシカルボニル)等が挙げられる。

化合物Bは公知であるか、当業者に容易に合成可能である。

(第2工程)

本工程は、化合物Cから化合物Dを製造する工程である。即ち、オキサゾール、オキサジアゾール環の脱水閉環反応である。

脱水剤としては、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、塩化チオニル、ポリリン酸、ジブロモトリフェニルホスホラン、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド等が使用でき、トリフェニルホスフィン-四塩化炭素、トリフェニルホスフィン-ヨウ素が好ま



しい。必要ならば、トリエチルアミンやN,N-ジエチルアニリン等の塩基を添加することもできる。

反応温度としては0～150℃であり、トリフェニルホスフィン-四塩化炭素、トリフェニルホスフィン-ヨウ素を脱水剤に用いる場合、好ましくは室温から60℃である。

反応溶媒としては、広く非プロトン性溶媒が使用でき、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、テトラヒドロフラン等が好ましい。オキシ塩化リン、塩化チオニル、ポリリン酸を脱水剤として用いる場合には無溶媒で反応を行うこともできる。

### (第3工程)

本工程は、化合物Dから化合物Eを製造する工程である。即ち、ヒドロキシ保護基Pの脱保護反応であり、所望により行われる。

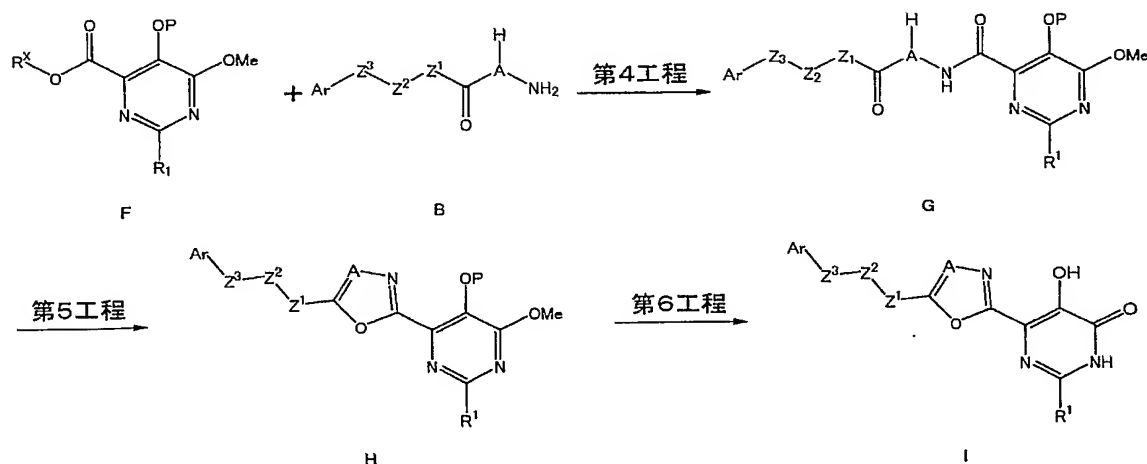
ヒドロキシ保護基Pがアラルキル、アルキルの場合、脱保護試薬としては、トリメチルシリルクロリド-ヨウ化ナトリウム、三臭化ホウ素、臭化水素酸等が使用できる。ヒドロキシ保護基がベンジルの場合には、触媒としてパラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、酸化白金等を用いる1～5気圧の水素雰囲気下での接触水素化によっても反応を行うことができる。

反応温度としては、脱保護試薬としてトリメチルシリルクロリド-ヨウ化ナトリウム、臭化水素酸を用いる場合には0～110℃、好ましくは室温～90℃である。脱保護試薬として三臭化ホウ素を用いる場合には-78℃～室温である。接触水素化を行う場合には0～60℃、好ましくは室温である。

反応溶媒としては、脱保護試薬としてトリメチルシリルクロリド-ヨウ化ナトリウムを用いる場合には極性溶媒が好ましく、例えばアセトニトリル等を使用することができる。脱保護試薬として三臭化ホウ素を用いる場合には非プロトン性溶媒が好ましく、例えば塩化メチレン、クロロホルム等を使用することができる。脱保護試薬として臭化水素酸を用いる場合には好ましくは酢酸等を使用することができる。接触水素化を行う場合には酢酸エチル、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド等の溶媒を使用することができる。

### (B法)

#### 【化16】



(式中、Pは水素原子またはヒドロキシ保護基；AはCHまたはN；R<sup>x</sup>は低級アルキル(例：メチル，エチル)；Me：メチル；その他の記号は前記と同意義)

### (第4工程)

本工程は、化合物Fと化合物Bを縮合させて化合物Gを製造する工程である。第1工程と同様に行うことができる。

化合物Fは、WO03/035077に記載の化合物であるか、または該公報や本実施例に準じて合成できる。

## (第5工程)

本工程は、化合物Gから化合物Hを製造する工程である。第2工程と同様に行うことができる。

## (第6工程)

本工程は、化合物Hから化合物Iを製造する工程である。即ち、ヒドロキシ保護基Pおよびメトキシ保護基の脱保護反応である。第3工程と同様にヒドロキシ保護基Pの脱保護反応を行った後、段階的にメトキシ保護基の脱保護を行ってもよい。

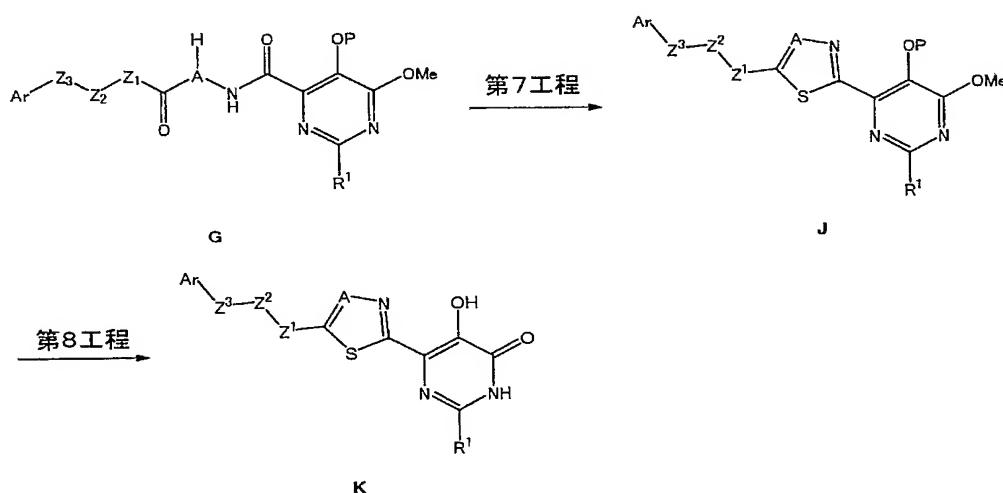
脱保護試薬としては、トリメチルシリルクロリド-ヨウ化ナトリウム、三臭化ホウ素、臭化水素酸等が使用できる。

反応温度としては、脱保護試薬としてトリメチルシリルクロリド-ヨウ化ナトリウム、臭化水素酸を用いる場合には0～110℃、好ましくは室温～90℃である。脱保護試薬として三臭化ホウ素を用いる場合には-78℃～室温である。

反応溶媒としては、脱保護試薬としてトリメチルシリルクロリド-ヨウ化ナトリウムを用いる場合には極性溶媒が好ましく、例えばアセトニトリル等を使用することができる。脱保護試薬として三臭化ホウ素を用いる場合には非プロトン性溶媒が好ましく、例えば塩化メチレン、クロロホルム等を使用することができる。脱保護試薬として臭化水素酸を用いる場合には好ましくは酢酸等を使用することができる。

## (C法)

## 【化17】



(式中、Pは水素原子またはヒドロキシ保護基；AはCHまたはN；R<sup>x</sup>は低級アルキル(例：メチル，エチル)；その他の記号は前記と同意義)

## (第7工程)

本工程は、化合物Gから化合物Jを製造する工程である。即ち、チアゾール、チアジアゾール環の閉環反応である。

反応試薬としては、五硫化リン、ローソン試薬が用いられる。

反応温度としては50～150℃であり、好ましくは80から120℃である。

反応溶媒としては、トルエン、テトラヒドロフラン、ピリジン等が好ましい。(第8工程)

本工程は、化合物Jから化合物Kを製造する工程である。第6工程と同様に行うことができる。

上記A～C法において各原料として、塩または反応性誘導体を使用してもよい。またAr、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>部分上に官能基が存在する場合には、各反応前に保護しておいてもよい。該保護基の脱保護は、最終工程前であっても該工程と同時であってもよい。

またA～C法において、各工程間でAr、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>部分、特にR<sup>1</sup>部分上の置換基を化学修飾することができる。例えば、R<sup>1</sup>が置換アミノで置換された低級アルキルであ

る化合物 E を合成する場合は、上記 A 法によって  $R^1$  がアミノ低級アルキルである化合物 E を得た後、該アミノ部分を化学修飾してもよい。

本発明化合物は、例えば抗ウイルス薬等の医薬として有用である。本発明化合物は、ウイルスのインテグラーゼに対して顕著な阻害作用を有する。よって本発明化合物は、動物細胞内で感染時に少なくともインテグラーゼを産出して増殖するウイルスに起因する各種疾患に対して、予防又は治療効果が期待でき、例えば、レトロウイルス（例、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、SIV、FIV等）に対するインテグラーゼ阻害剤として有用であり、抗HIV薬等として有用である。

また、本発明化合物は、逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤等の異なる作用メカニズムを有する抗HIV薬と組み合わせて併用療法に用いることもできる。特に現在、インテグラーゼ阻害剤は上市されておらず、本発明化合物と逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせて併用療法に用いることは有用である。

さらに、上記の使用としては、抗HIV用合剤としてのみならず、カクテル療法等のように、他の抗HIV薬の抗HIV活性を上昇させるような併用剤としての使用も含まれる。

また、本発明化合物は、遺伝子治療の分野において、HIVやMLVをもとにしたレトロウイルスベクターを用いる際に、目的の組織以外にレトロウイルスベクターの感染が広がるのを防止するために使用することができる。特に、試験管内で細胞等にベクターを感染しておいてから体内にもどすような場合に、本発明化合物を事前に投与しておくこと、体内での余計な感染を防ぐことができる。

本発明化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。なお、抗HIV薬としては、特に経口剤が好ましい。

本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体又は希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。本発明化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

本発明化合物の医薬組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるか又は担体で希釈されるか、カプセル、サッシュー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半固体、又は液体の材料であり、それらは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（液体媒質中の固体）、軟膏にすることができ、例えば、10%までの活性化合物を含む。本発明化合物は投与に先立ち、製剤化するのが好ましい。

当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では担体は、固体、液体、又は固体と液体の混合物である。例えば、静脈注射のために本発明化合物を2mg/mlの濃度になるよう、4%デキストロース/0.5%クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固形担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ1又はそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、および／又はゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。

粉末剤では担体は細かく粉砕された活性成分と混合された、細かく粉砕された固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約1～約99重量%の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼ

ラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターである。

液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。活性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、又は両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解又は懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、又は適切な油中に細かく砕いた活性成分を散布することによってその他の組成物を製造することもできる。

本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人 1 日あたり約 0. 0 5 m g ~ 3 0 0 0 m g、好ましくは、約 0. 1 m g ~ 1 0 0 0 m g を、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人 1 日あたり約 0. 0 1 m g ~ 1 0 0 0 m g、好ましくは、約 0. 0 5 m g ~ 5 0 0 m g を投与する。

#### 【実施例】

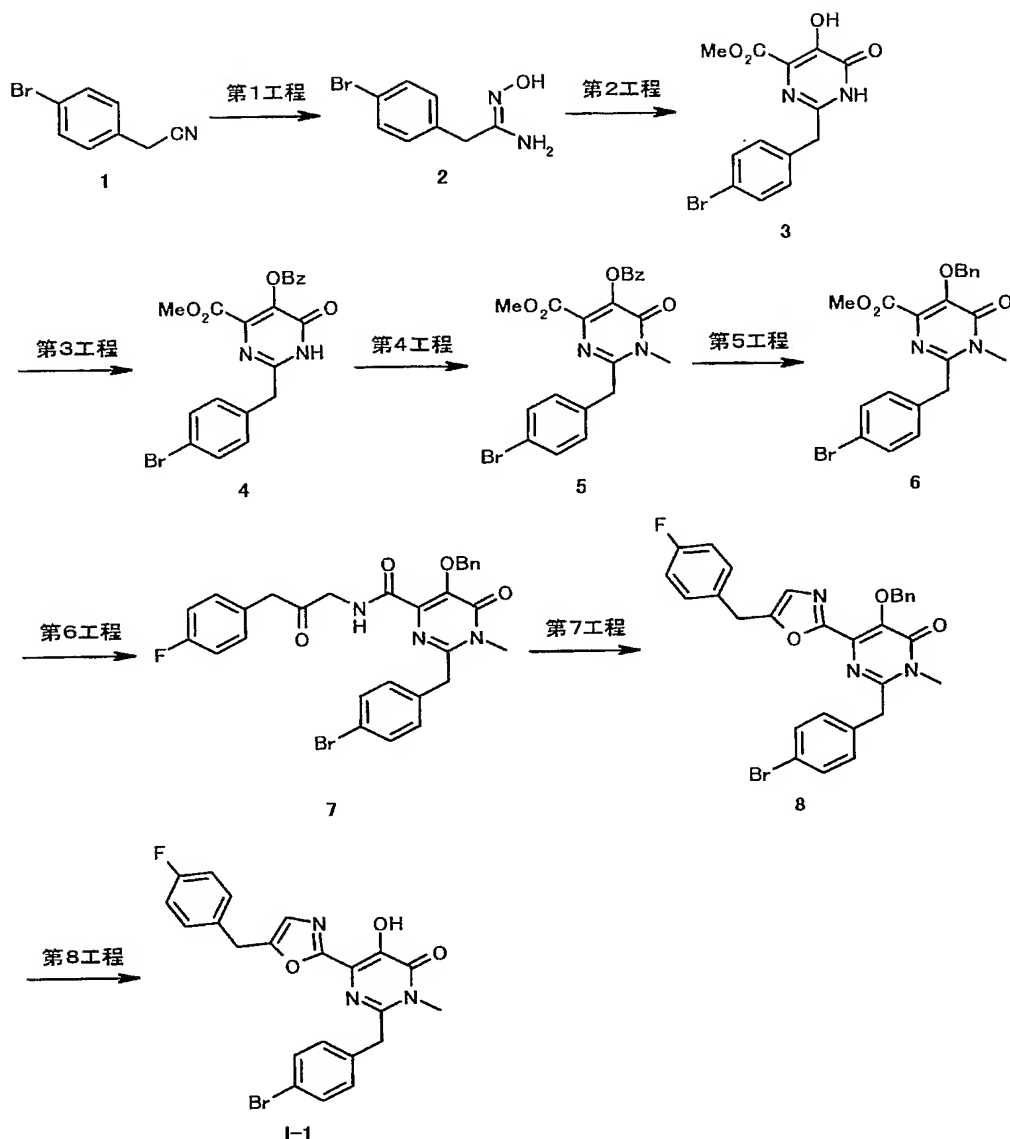
##### 【0 0 0 7】

(略号)

Me=メチル；Bn=ベンジル；Bz=ベンゾイル；Boc=tert-ブトキシカルボニル；Cbz=ベンジルオキシカルボニル；DMSO=ジメチルスルホキシド

実施例 1

## 【化18】



## 第1工程

水酸化カリウム (3.90 g, 69.5 mmol) のメタノール (200 ml) 溶液に、室温で塩酸ヒドロキシルアンモニウム (4.80 g, 69.1 mmol) を加え、10分間攪拌した。無機塩をろ去して得たる液に室温で、4-ブロモフェニルアセトニトリル (11.8 g, 60.2 mmol) を加え、40℃で18時間攪拌した。溶媒を減圧下留去することによって得られた残さに水 (200 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水 (100 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって、化合物2の粗生成物を得た。

## 第2工程

上記化合物2の粗生成物のクロロホルム (300 ml) に、室温でアセチレンジカルボン酸ジメチル (8.10 ml, 65.9 mmol) を加え、2時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去することによって得られた褐色油状物のキシレン (150 ml) 溶液を16時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去することによって、化合物3の粗生成物を得た。

## 第3工程

上記化合物3の粗生成物のピリジン (150 ml) 溶液に、室温で無水安息香酸 (20.4 g, 90.2 mmol) を加え、15時間攪拌した。溶媒を減圧下留去することによって得られた残さを

酢酸エチル (450 ml) で希釈し, 1 M塩酸 (300 ml), 水 (300 ml), 飽和重曹水 (150 ml) および飽和食塩水 (150 ml) で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した. ヘキサン-酢酸エチル (3:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって, 化合物4 (3.15 g, 通算収率12%) を無色結晶として得た.

#### 第4工程

化合物4 (3.15 g, 7.11 mmol) のテトラヒドロフラン-ジメチルホルムアミド (1:1 v/v, 60 ml) 溶液に, 室温で炭酸セシウム (2.80 g, 8.59 mmol) およびヨウ化メチル (0.880 ml, 14.1 mmol) を加え, 1時間攪拌した. 反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え, 酢酸エチルで抽出した. 抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した. 溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した. ヘキサン-酢酸エチル (1:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって, 化合物5 (2.48 g, 収率76%) を無色結晶として得た.

#### 第5工程

化合物5 (2.48 g, 5.42 mmol) のメタノール (30 ml) 溶液に, 氷冷下, ナトリウムメトキシドの28%メタノール溶液 (1.60 ml) を加え, 室温で5時間攪拌した. 反応液に1 M塩酸 (8 ml) および水 (100 ml) を加えて析出した結晶をろ取した後, 水で洗浄した. この結晶のアセトン-ジメチルホルムアミド (1:2 v/v, 60 ml) 溶液に, 室温で炭酸カリウム (705 mg, 5.10 mmol) および臭化ベンジル (0.600 ml, 5.04 mmol) を加え, 2時間攪拌した. 反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え, 酢酸エチルで抽出した. 抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した. 溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した. ヘキサン-酢酸エチル (1:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって, 化合物6 (840 mg, 収率41%) を無色結晶として得た.

#### 第6工程

化合物6 (840 mg, 1.89 mmol) のメタノール (4 ml) 溶液に, 室温で1 M水酸化リチウム水溶液 (3 ml) を加え, 5時間攪拌した. 反応液にクエン酸水溶液を加え, クロロホルムで抽出した. 抽出液を水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物, 1-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-オン塩酸塩 (448 mg, 2.20 mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (297 mg, 2.20 mmol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に, 室温で1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (131 mg, 0.683 mmol) およびトリエチルアミン (0.310 ml, 2.22 mmol) を加え, 3時間攪拌した. 反応液に飽和重曹水を加え, 酢酸エチルで抽出した. 抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した. ヘキサン-酢酸エチル (1:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって, 化合物7 (910 mg, 収率83%) を無色結晶として得た.

#### 第7工程

化合物7 (910 mg, 1.57 mmol), 四塩化炭素 (0.910 ml, 9.43 mmol) およびトリエチルアミン (0.700 ml, 5.02 mmol) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に, 室温でトリフェニルホスフィン (1.20 g, 4.58 mmol) を加え, 3時間攪拌した. 溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した. トルエン-アセトン (6:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって, 化合物8 (280 mg, 収率32%) を無色結晶として得た.

#### 第8工程

化合物8 (280 mg, 0.500 mmol) およびヨウ化ナトリウム (599 mg, 4.00 mmol) のアセトニトリル (3 ml) 溶液に, 室温でクロロトリメチルシラン (0.500 ml, 3.94 mmol) を加え, 1時間攪拌した. 反応液に亜硝酸水素ナトリウム水溶液を加え, クロロホルムで抽出した. 抽出液を水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を減圧下留去す

ることによって得られた結晶性の残さをアセトニトリルで再結晶を行い、化合物I-1 (157 mg, 収率67%) を無色結晶として得た。

融点: 227-228 °C 再結晶溶媒: アセトニトリル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.46 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.15 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.02-7.09 (4H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.45-7.47 (2H, m).

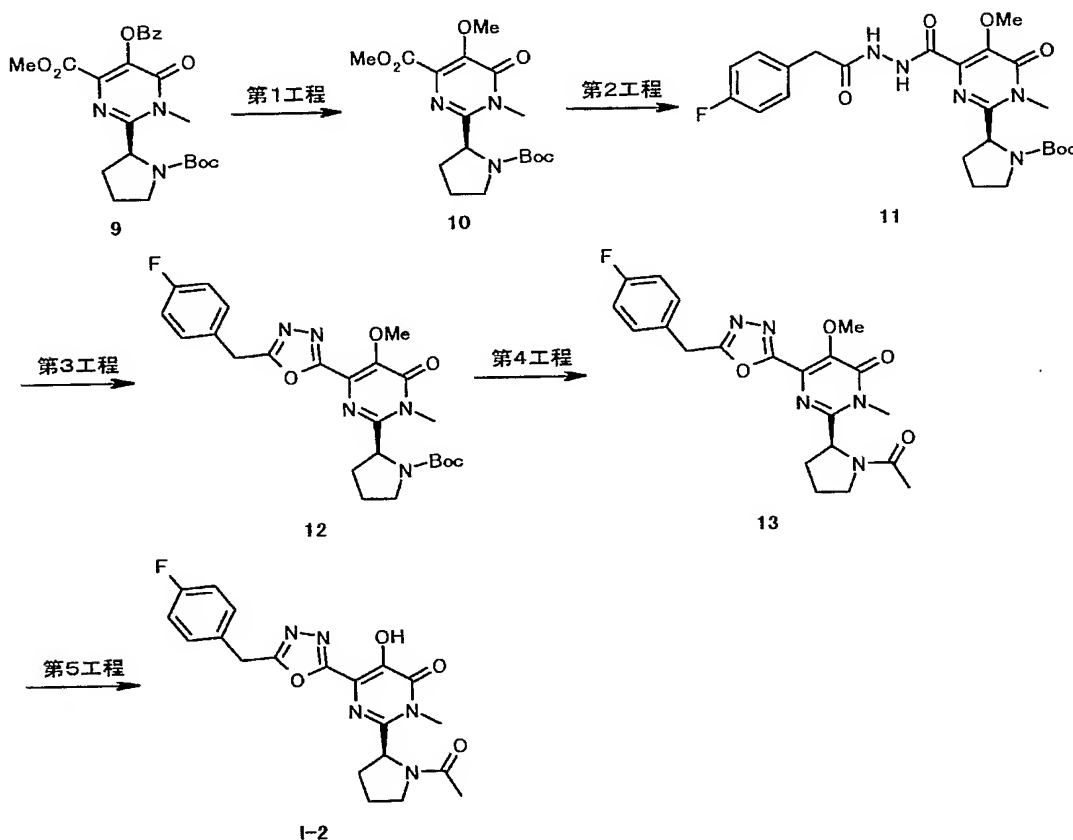
元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>として

計算値 (%): C, 56.19; H, 3.64; N, 8.93; Br, 16.99; F, 4.04.

分析値 (%): C, 56.35; H, 3.57; N, 8.93; Br, 17.08; F, 4.11.

## 実施例 2

### 【化 19】



#### 第 1 工程

特許 (WO 03/035077) 記載の化合物9 (7.15 g, 15.6 mmol) のメタノール (70 ml) 溶液に、氷冷下、ナトリウムメトキシドの28 %メタノール溶液 (4.70 ml) を加え、30分間攪拌した。反応液に氷冷下、2 M塩酸 (11.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物のジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、室温で炭酸カリウム (2.58 g, 18.7 mmol) およびヨウ化メチル (2.00 ml, 32.1 mmol) を加え、60°Cで2時間攪拌した。反応液を1 M塩酸 (100 ml) に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水 (100 ml) および飽和食塩水 (100 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物10 (5.32 g, 収率93%) を褐色油状物として得た。

#### 第 2 工程

化合物10 (5.32 g, 14.5 mmol) のメタノール (50 ml) 溶液に、室温で1 M水酸化リチ

ウム水溶液 (22 ml) を加え, 1時間攪拌した. 反応液に2 M塩酸 (10 ml) を加え, クロロホルムで抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物, 4-フルオロフェニル酢酸ヒドラジド (2.30 g, 13.7 mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (154 mg, 1.14 mmol) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に, 室温で1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (2.62 g, 13.7 mmol) を加え, 2時間攪拌した. 反応液に水 (160 ml) を加え, 酢酸エチルで抽出した. 抽出液を水 (200 ml) および飽和食塩水 (100 ml) で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を減圧下留去することによって, 化合物11の粗生成物 (5.58 g) を得た.

### 第3工程

上記化合物11の粗生成物 (5.58 g), 四塩化炭素 (6.80 ml, 70.5 mmol) およびトリエチルアミン (5.00 ml, 35.9 mmol) のアセトニトリル (50 ml) 溶液に, 室温でトリフェニルホスフィン (8.73 g, 33.3 mmol) を加え, 1時間攪拌した. 反応液を酢酸エチル (500 ml) で希釈し, 飽和重曹水 (200 ml), 水 (200 ml) および飽和食塩水 (100 ml) で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した. 酢酸エチルで溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって, 化合物12 (5.07 g, 通算収率72%) を褐色油状物として得た.

### 第4工程

化合物12 (5.07 g, 10.4 mmol) に, 室温でトリフルオロ酢酸一塩化メチレン (1:2 v/v, 50 ml) を加え, 1.5時間攪拌した. 溶媒を減圧下留去することによって粗生成物 (8.98 g) を得た. この粗生成物 (608 mg) および4-ジメチルアミノピリジン (15.0 mg, 0.123 mmol) のピリジン (3 ml) 溶液に, 室温で無水酢酸 (0.115 ml, 1.22 mmol) を加え, 19時間攪拌した. 反応液を酢酸エチル (50 ml) で希釈し, 1 M塩酸 (20 ml), 水 (20 ml) および飽和食塩水 (20 ml) で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した. クロロホルム-メタノール (30:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって, 化合物13 (217 mg, 収率72%) を褐色油状物として得た.

### 第5工程

化合物13 (5.32 g, 14.5 mmol) の塩化メチレン (4 ml) 溶液に, 氷冷下, 三臭化ホウ素の1.0 M塩化メチレン溶液 (2.00 ml, 2.00 mmol) を加え, 1時間攪拌した. 反応液に水 (4 ml) および飽和重曹水 (4 ml) を加え, 酢酸エチルで抽出した. 抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を減圧下留去することによって得られた結晶性の残さをイソプロパノールで再結晶を行い, 化合物I-2 (63.9 mg, 収率30%) を無色結晶として得た.

融点: 170-172 °C 再結晶溶媒: イソプロパノール

NMR (CDC13)  $\delta$ : 1.90-2.34 (4H, m), 2.04 (3H, s), 3.57-3.81 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.29 (2H, s), 5.16 (1H, m), 7.06 (2H, m), 7.33 (2H, m), 9.34 (1H, brs).

元素分析:  $C_{20}H_{20}FN_5O_4$  として

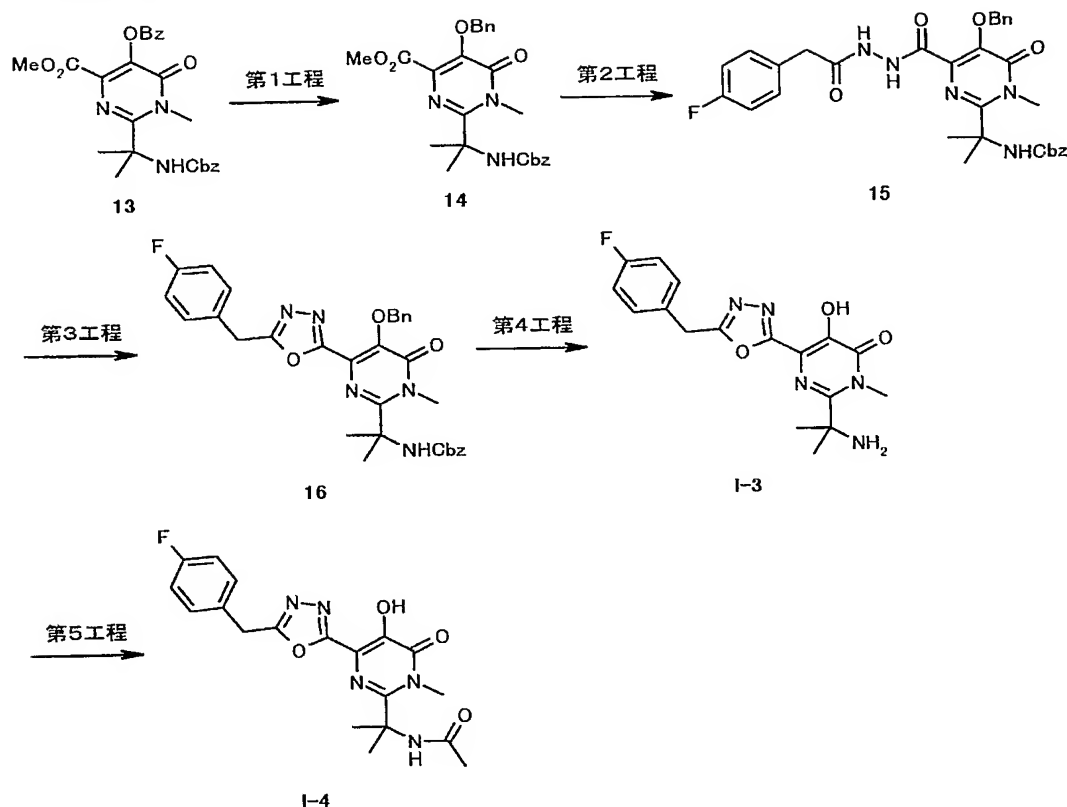
計算値 (%): C, 58.11; H, 4.88; N, 16.94; F, 4.60.

分析値 (%): C, 57.88; H, 4.90; N, 16.65; F, 4.24.

### 実施例 3



## 【化 20】



## 第 1 工程

特許 (W0 03/035077) 記載の化合物13を用いて、実施例 1 の第 5 工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物14を得た。

## 第 2 工程

化合物14を用いて、実施例 2 の第 2 工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物15の粗生成物を得た。

## 第 3 工程

ヨウ素 (2.15 g, 16.9 mmol) の塩化メチレン (40 ml) 溶液に、室温でトリフェニルホスフィン (3.55 g, 13.5 mmol), トリエチルアミン (3.80 ml, 27.3 mmol) および上記化合物15の粗生成物 (4.08 g) の塩化メチレン (20 ml) 溶液を加え、3.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物16を無色結晶として得た。

## 第 4 工程

化合物16および10 %パラジウム炭素 (494 mg) の酢酸エチル-メタノール (1:1 v/v, 200 ml) 懸濁液を1気圧の水素雰囲気下、室温で17時間攪拌した。反応液にジメチルホルムアミドを加え、析出した結晶を溶解した後、ろ過した。溶媒を減圧下留去することによって得られた結晶性の残さをメタノールで洗浄し、化合物I-3 (2.29 g, 通算収率94%) を薄褐色結晶として得た。

融点: 226-228 °C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.53 (6H, s), 3.84 (3H, s), 4.33 (2H, s), 7.19 (2H, m), 7.40 (2H, m).

質量分析 (positive FABMS): m/z 360 (M+H)<sup>+</sup>, 719 (2M+H)<sup>+</sup>.

## 第 5 工程

化合物I-3 (200 mg, 0.557 mmol) およびトリエチルアミン (0.230 ml, 1.65 mmol) の塩化メチレン (4 ml) 溶液に、室温で無水酢酸 (0.156 ml, 1.65 mmol) を加え、17時間

撈拌した。反応液に0.5 M塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水 (10 ml) および飽和食塩水 (5 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物のメタノール (5 ml) 溶液に、室温で1 M水酸化リチウム水溶液 (1 ml) を加え、20分間撈拌した。反応液に2 M塩酸 (0.5 ml) および水 (6 ml) を加えて析出した結晶をろ取した後、水で洗浄し、化合物I-4 (160 mg, 収率72%) を無色結晶として得た。

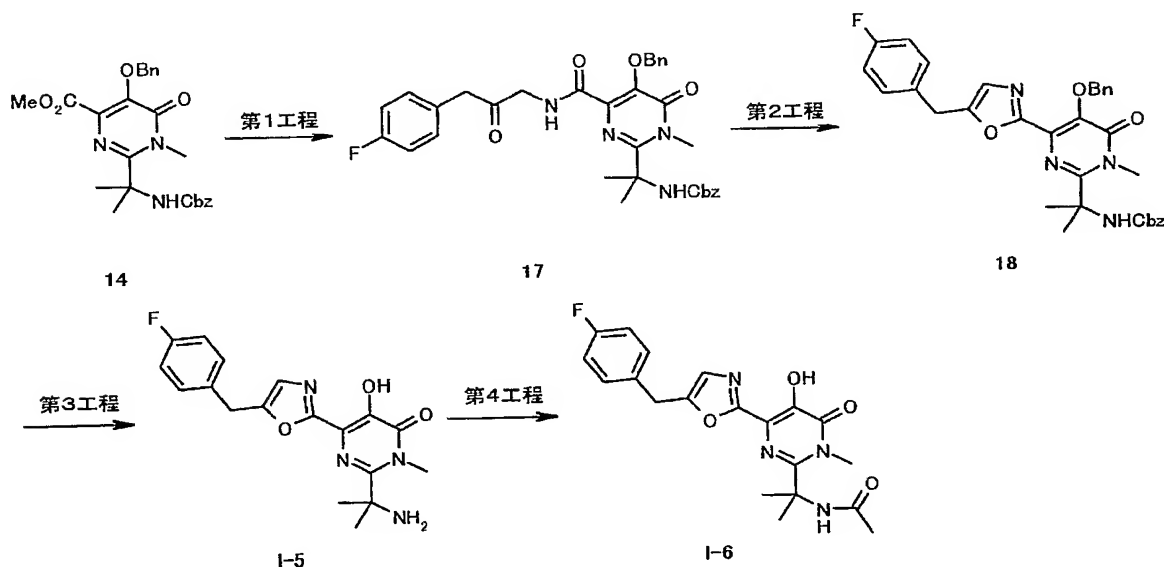
融点: 215-216 °C

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.56 (6H, s), 1.84 (3H, s), 3.54 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.19 (2H, m), 7.41 (2H, m), 8.47 (1H, s), 10.45 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS) :  $m/z$  402 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 803 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 4

##### 【化 2 1】



##### 第 1 工程

実施例 3 の第 1 工程より得られた化合物14を用いて、実施例 1 の第 6 工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物17を得た。

##### 第 2 工程

化合物17を用いて、実施例 1 の第 7 工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物18を得た。

##### 第 3 工程

化合物18を用いて、実施例 1 の第 8 工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-5を得た。

融点: 213-215 °C 再結晶溶媒: クロロホルム-酢酸エチル

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.71 (6H, s), 3.60 (3H, s), 4.17 (2H, s), 7.18 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.37 (2H, m), 8.42 (2H, brs), 10.67 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS) :  $m/z$  359 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 717 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>.

##### 第 4 工程

化合物I-5を用いて、実施例 3 の第 5 工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-6を得た。

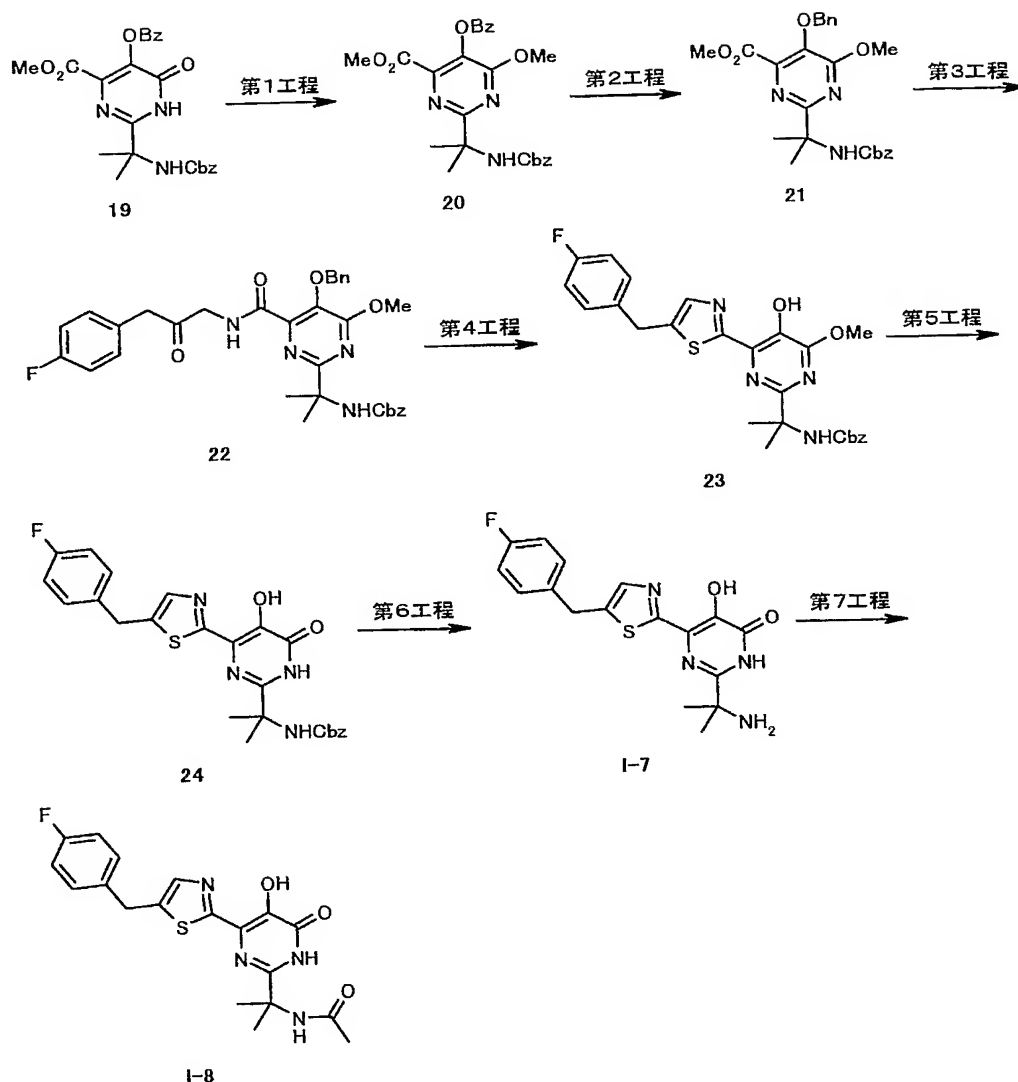
融点: 237-238 °C

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.57 (6H, s), 1.84 (3H, s), 3.52 (3H, s), 4.17 (2H, s), 7.17 (2H, m), 7.17 (1H, s), 7.37 (2H, m), 8.46 (1H, s), 10.46 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS) :  $m/z$  401 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 801 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>.

## 実施例 5

## 【化 2 2】



## 第 1 工程

特許 (WO 03/035077) 記載の化合物 19 を用いて、実施例 1 の第 4 工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物 20 (および化合物 9) を得た。

## 第 2 工程

化合物 20 を用いて、実施例 1 の第 5 工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物 21 を得た。

## 第 3 工程

化合物 21 を用いて、実施例 1 の第 6 工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物 22 を得た。

## 第 4 工程

化合物 22 (3.03 g, 5.04 mmol) のトルエン (60 ml) 溶液に、室温でローソン試薬 (4.09 g, 10.1 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応液に氷冷下、1 M 塩酸 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水 (50 ml)、飽和重曹水 (50 ml) および飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルによって溶出されて得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物 23 の粗生成物を

得た。この化合物23の粗生成物 (1.94 g), トリエチルアミン (1.40 ml, 10.0 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (61.5 mg, 0.503 mmol) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に, 室温で無水酢酸 (0.940 ml, 9.94 mmol) を加え, 24時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え, 酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (3:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって, 化合物23のアセチル体を得た。この化合物23のアセチル体 (1.35 g, 2.45 mmol) のメタノール (20 ml) 溶液に, 室温で1 M水酸化リチウム水溶液 (5 ml) を加え, 1時間攪拌した。反応液に2 M塩酸 (2 ml) を加え, 酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって, 化合物23 (1.25 g, 収率49%) を黄色油状物として得た。

#### 第5工程

化合物23 (1.25 g, 2.46 mmol) の酢酸 (15 ml) 溶液に, 室温で47 %臭化水素酸を加え, 15時間攪拌した。反応液に水 (30 ml) および水酸化ナトリウムを加え, クロロホルムで抽出し, 抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって, 化合物24 (1.20 g, 収率99%) を黄色油状物として得た。

#### 第6工程

化合物24 (1.20 g, 2.43 mmol) およびヨウ化ナトリウム (3.00 g, 20.0 mmol) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に, 氷冷下, クロロトリメチルシラン (2.50 ml, 19.7 mmol) を加え, 室温で26時間攪拌した。反応液に水 (10 ml), 亜硝酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) および2 M水酸化ナトリウム水溶液を加え, 酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた結晶性の残さをメタノールで洗浄し, 化合物I-7 (508 mg, 収率58%) を黄色結晶として得た。

融点: 135-137 °C

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.40 (6H, s), 4.23 (2H, s), 7.15 (2H, m), 7.34 (2H, m), 7.79 (1H, s).

質量分析 (positive FABMS):  $m/z$  361 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 721 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 第7工程

化合物I-7を用いて, 実施例3の第5工程に記載の方法に準じて反応を行い, 化合物I-8を得た。

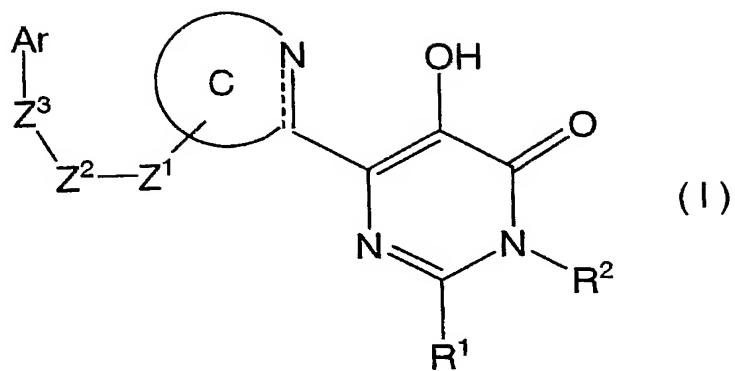
融点: 238-240 °C

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.46 (6H, s), 1.83 (3H, s), 4.27 (2H, s), 7.16 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.04 (1H, s), 12.22 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS):  $m/z$  403 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 805 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>.

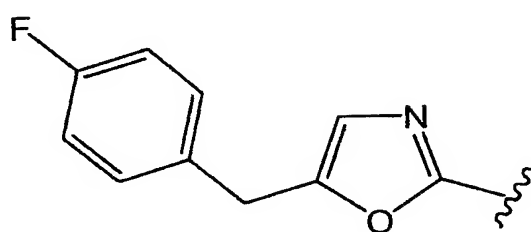
本発明は、以下の化合物も包含する。該化合物は上記実施例と同様に合成可能である。

## 【化 2 3】

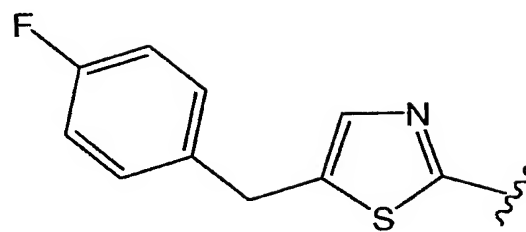


R<sup>2</sup>: 水素原子またはメチル  
 Ar-Z<sup>3</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>1</sup>-C 環:

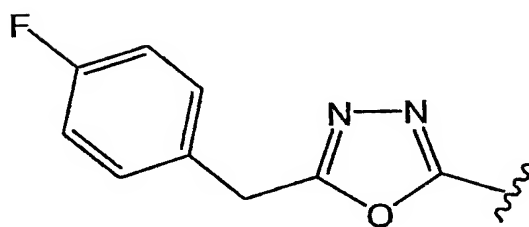
## 【化 2 4】



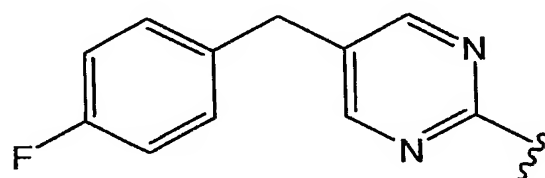
C1



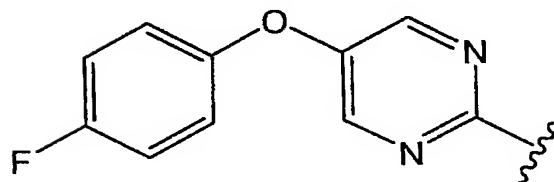
C2



C3



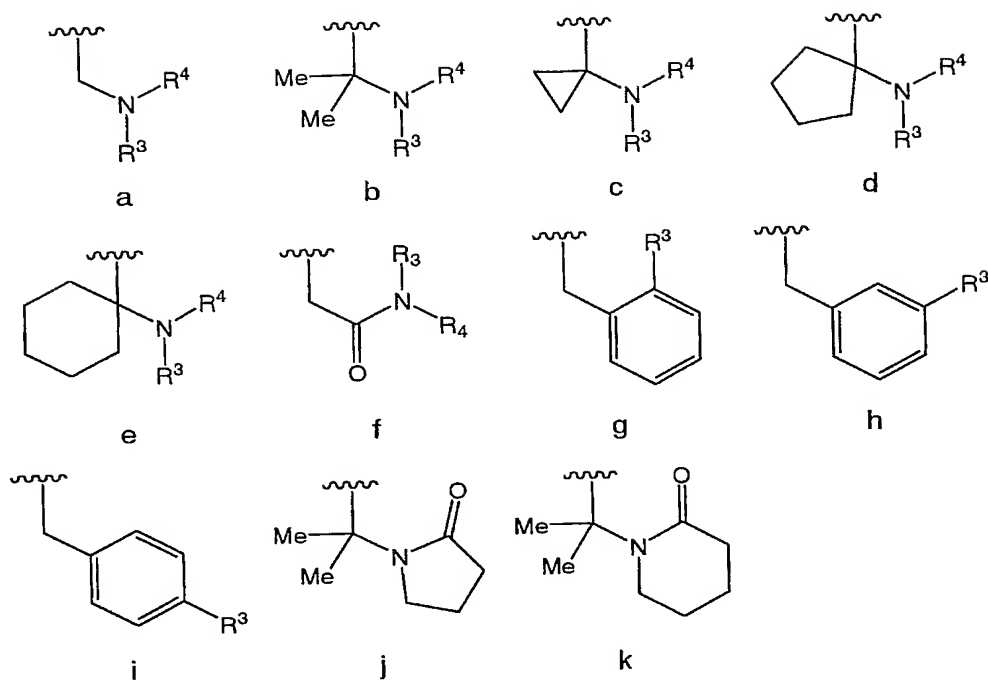
C4



C5

R<sup>1</sup>:

## 【化 25】



R<sup>3</sup>: 水素原子(1)、ヒドロキシ(2)、メトキシ(3)、アミノ(4)、メチルアミノ(5)、ジメチルアミノ(6)、ジエチルアミノ(7)、1-ピロリジノ(8)、1-ピペリジノ(9)、1-モルホリノ(10)、4-メチルピペラジノ(11)、アセチルアミノ(12)、ベンゾイルアミノ(13)、アセチルメチルアミノ(14)、メタンスルホニルアミノ(15)、メチル(16)、ベンジル(17)、ホルミル(18)、アセチル(19)、ベンゾイル(20)、ピリジン-2-カルボニル(21)、ピリジン-3-カルボニル(22)、ピリジン-4-カルボニル(23)、カルバモイル(24)、メチルカルバモイル(25)、ジメチルカルバモイル(26)、ジメチルアミノアセチル(27)、オギザリル(28)、アミノオギザリル(29)、メチルアミノオギザリル(30)、ジメチルアミノオギザリル(31)、4-メチルピペラジノオギザリル(32)、メタンスルホニル(33)、ベンゼンスルホニル(34)

R<sup>4</sup>: 水素原子またはメチル

上記化合物のC環部分、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>部分の好ましい組み合わせとしては以下のものが挙げられる。

(1) Ar-Z<sup>3</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>1</sup>-C環がC 1の場合

R<sup>1</sup>がa、R<sup>3</sup>は(1)、(16)~(34)。

R<sup>1</sup>がb、R<sup>3</sup>は(16)~(18)、(20)~(34)。

R<sup>1</sup>がc、R<sup>3</sup>は(1)、(16)~(34)。

R<sup>1</sup>がd、R<sup>3</sup>は(1)、(16)~(34)。

R<sup>1</sup>がe、R<sup>3</sup>は(1)、(16)~(34)。

R<sup>1</sup>がf、R<sup>3</sup>は(1)~(17)。

R<sup>1</sup>がg、R<sup>3</sup>は(1)~(26)。

R<sup>1</sup>がh、R<sup>3</sup>は(2)~(26)。

R<sup>1</sup>がi、R<sup>3</sup>は(2)~(26)。

R<sup>1</sup>はjおよびk。

(2) Ar-Z<sup>3</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>1</sup>-C環がC 2の場合

R<sup>1</sup>がa、R<sup>3</sup>は(1)、(16)~(34)。

R<sup>1</sup>がb、R<sup>3</sup>は(16)~(18)、(20)~(34)。

R<sup>1</sup>がc、R<sup>3</sup>は(1)、(16)~(34)。

R<sup>1</sup>がd、R<sup>3</sup>は(1)、(16)~(34)。

$R^1$ が $e$ 、 $R^3$ は(1)、(16)~(34)。

$R^1$ が $f$ 、 $R^3$ は(1)~(17)。

$R^1$ が $g$ 、 $R^3$ は(1)~(26)。

$R^1$ が $h$ 、 $R^3$ は(2)~(26)。

$R^1$ が $i$ 、 $R^3$ は(2)~(26)。

$R^1$ は $j$ および $k$ 。

(3)  $Ar-Z^3-Z^2-Z^1$ -C環がC3の場合

$R^1$ が $a$ 、 $R^3$ は(1)、(16)~(34)。

$R^1$ が $b$ 、 $R^3$ は(16)~(18)、(20)~(34)。

$R^1$ が $c$ 、 $R^3$ は(1)、(16)~(34)。

$R^1$ が $d$ 、 $R^3$ は(1)、(16)~(34)。

$R^1$ が $e$ 、 $R^3$ は(1)、(16)~(34)。

$R^1$ が $f$ 、 $R^3$ は(1)~(17)。

$R^1$ が $g$ 、 $R^3$ は(1)~(26)。

$R^1$ が $h$ 、 $R^3$ は(2)~(26)。

$R^1$ が $i$ 、 $R^3$ は(2)~(26)。

$R^1$ は $j$ および $k$ 。

(4)  $Ar-Z^3-Z^2-Z^1$ -C環がC4の場合

$R^1$ が $a$ 、 $R^3$ は(1)、(16)~(34)。

$R^1$ が $b$ 、 $R^3$ は(16)~(18)、(20)~(34)。

$R^1$ が $c$ 、 $R^3$ は(1)、(16)~(34)。

$R^1$ が $d$ 、 $R^3$ は(1)、(16)~(34)。

$R^1$ が $e$ 、 $R^3$ は(1)、(16)~(34)。

$R^1$ が $f$ 、 $R^3$ は(1)~(17)。

$R^1$ が $g$ 、 $R^3$ は(1)~(26)。

$R^1$ が $h$ 、 $R^3$ は(2)~(26)。

$R^1$ が $i$ 、 $R^3$ は(2)~(26)。

$R^1$ は $j$ および $k$ 。

(5)  $Ar-Z^3-Z^2-Z^1$ -C環がC5の場合

$R^1$ が $a$ 、 $R^3$ は(1)、(16)~(34)。

$R^1$ が $b$ 、 $R^3$ は(16)~(18)、(20)~(34)。

$R^1$ が $c$ 、 $R^3$ は(1)、(16)~(34)。

$R^1$ が $d$ 、 $R^3$ は(1)、(16)~(34)。

$R^1$ が $e$ 、 $R^3$ は(1)、(16)~(34)。

$R^1$ が $f$ 、 $R^3$ は(1)~(17)。

$R^1$ が $g$ 、 $R^3$ は(1)~(26)。

$R^1$ が $h$ 、 $R^3$ は(2)~(26)。

$R^1$ が $i$ 、 $R^3$ は(2)~(26)。

$R^1$ は $j$ および $k$ 。

#### 試験例 1

インテグラーゼ阻害作用を以下に示すアッセイ法に基づき調べた。

##### (1) DNA溶液の調製

アマシャムファルマシア社により合成された以下の各DNAを、KTEバッファー液(組成: 100mM KCl, 1mM EDTA, 10mM Tris-塩酸 (pH 7.6)) に溶解させることにより、基質DNA溶液 (2 pmol/ml) およびターゲットDNA溶液 (5 pmol/ml) を調製した。各溶液は、一旦煮沸後、ゆるやかに温度を下げて相補鎖同士をアニーリングさせてから用いた。

(基質DNA配列)

5' - Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'

3' - GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

(ターゲットDNA配列)

5'-TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'

3'-Dig-ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA-5'

(2) 阻害率 (IC<sub>50</sub> 値) の測定

Streptavidin (Vector Laboratories社製) を0.1M炭酸バッファー液 (組成: 90 mM Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 10 mM NaHCO<sub>3</sub>) に溶かし、濃度を 40 μg/mlにした。この溶液、各50 mlをイムノプレート (NUNC社製) のウエルに加え、4℃で一夜静置、吸着させる。次に各ウエルをリン酸バッファー (組成: 13.7 mM NaCl, 0.27 mM KCl, 0.43 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0.14 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) で2回洗浄後、1% スキムミルクを含むリン酸バッファー 300 mlを加え、30 分間ブロッキングした。さらに各ウエルをリン酸バッファーで2回洗浄後、基質DNA溶液 (2 pmol/ml) 50 mlを加え、振盪下、室温で30 分間吸着させた後、リン酸バッファーで2回、次いで蒸留水で1回洗浄した。

次に上記方法で調製した各ウエルに、バッファー (組成: 150 mM MOPS (pH7.2), 75 mM MnCl<sub>2</sub>, 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 μg/ml bovine serum albumin -fraction V) 12 ml、蒸留水39 mlから調製した反応溶液51 mlを加えた。次にインテグラーゼ溶液 (30 pmol) 9 mlを加え、良く混合した。ネガティブコントロール (NC) としてのウエルには、希釈液 (組成: 20 mM MOPS (pH7.2), 400 mM potassium glutamate, 1 mM EDTA, 0.1% NP-40, 20% glycerol, 1 mM DTT, 4 M urea) 9 mlを加えプレートミキサーを用いて良く混合した。

プレートを30℃で60分インキュベート後、反応液を捨て、250 mlの洗浄バッファー (組成: 150 mM MOPS (pH7.2), 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 μg/ml bovine serum albumin -fraction V) で3回洗浄した。

次に各ウエルにバッファー (組成: 150 mM MOPS (pH7.2), 75 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 μg/ml bovine serum albumin -fraction V) 12 ml、蒸留水41 mlから調製した反応溶液53 mlを加える。さらに各ウエルに被検化合物のDMSO溶液6 mlを加え、ポジティブコントロール (PC) としてのウエルには、DMSO 6 mlを加え、プレートミキサーを用いてよく混合する。プレートを30℃で30分インキュベート後、ターゲットDNA (5 pmol/ml) 1 mlを加え、プレートミキサーを用いてよく混合した。

各プレートを30℃で10分間インキュベート後、反応液を捨て、リン酸バッファーで2回洗浄した。次にアルカリフォスファターゼ標識した抗ジゴキシゲニン抗体 (ヒツジFabフラグメント: ベーリンガー社製) を抗体希釈液で2000倍に希釈して100 ml加え、30℃で1時間結合させた後、0.05% Tween20を含むリン酸バッファーで2回、リン酸バッファーで1回、順次洗浄した。次に、アルカリフォスファターゼ呈色バッファー (組成: 10 mMパラニトロフェニルホスフェート (Vector Laboratories社製), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 mM NaCl, 100 mM Tris-塩酸 (pH 9.5)) を150 ml加えて30℃で2時間反応させ、1 N NaOH溶液50 mlを加え反応を止めた後、各ウエルの吸光度 (OD<sub>405nm</sub>) を測定し、以下の計算式に従い阻害率 (IC<sub>50</sub>) を求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100[1 - ((C \text{ abs.} - NC \text{ abs.}) / (PC \text{ abs.} - NC \text{ abs.}))]$$

C abs. : 化合物のウエルの吸光度

NC abs. : NCの吸光度

PC abs. : PCの吸光度

## 試験例 2

HIV細胞増殖阻害活性を以下に示すアッセイ法で測定した。

(1) HIV (HTLV-III B株) 持続感染ヒトT細胞株Molt-4 clone8を、10%牛胎児血清添加RPMI-1640培地で培養し、上清を濾過してウイルスの力価を測定し、-80℃で保存した。一方、各抗ヒト免疫不全ウイルス活性物質を上記の培養培地で所定の濃度になるように希釈し、96ウエルマイクロプレートに50 μlずつ分注した。ついで、MT-4細胞浮遊液を100 μl (3.5 × 10<sup>4</sup> 細胞) ずつを分注し、更に上記HIV含有上清を上記の培養培地で希釈したものを50 μl (60 pfu (plaque forming unit)) ずつ加えた。

(2) 炭酸ガス培養器内で37℃で4日間培養した後、すべてのウエルに3-(4,5-ジメチル



チアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド(MTT)5mg/ml)、PBSを30 $\mu$ lずつ加え、更に1時間培養した。このとき、生存する細胞はMTTを還元してフォルマザンを析出するので、すべてのウエルから細胞上清を150 $\mu$ lずつ取り除き、代わりに150 $\mu$ lの溶解液(10%トリトンX-100および0.4%(v/v)HCl添加イソプロパノール)を加え、プレートミキサーで振とうしてフォルマザンを溶出した。フォルマザンをマイクロリーダーを用いてOD 560nmと690nm(参照波長)で測定し、結果を被対照と比較した。ウイルスによる細胞障害を50%抑制する化合物濃度をEC<sub>50</sub>とした。

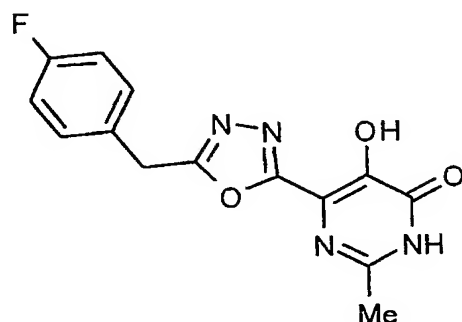
上記試験結果を以下に示す。

【表1】

実施例 (化合物番号)	試験例 1 (IC <sub>50</sub> , ng / ml)	試験例 2 (EC <sub>50</sub> , ng / ml)
比較例 1	28	19000
1 (I-1)	17	185

上記比較例1の化合物は、以下に示すWO03/16275号に記載の化合物G-7bである。

【化26】



本発明化合物は、インテグラーゼ阻害作用およびHIV細胞増殖阻害活性を示した。特に、HIV細胞増殖阻害活性は比較例の化合物に比べて、顕著に強い作用を示した。

#### 製剤例

「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を意味する。

##### (製剤例1)

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

	用量 (mg / カプセル)
活性成分	250
デンプン (乾燥)	200
ステアリン酸マグネシウム	10
合計	460 mg

##### (製剤例2)

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

	用量 (mg / 錠剤)
活性成分	250
セルロース (微結晶)	400

二酸化ケイ素 (ヒューム)	1 0
ステアリン酸	5
合計	6 6 5 m g

成分を混合し、圧縮して各重量 6 6 5 m g の錠剤にする。

(製剤例 3)

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

	重量
活性成分	0 . 2 5
エタノール	2 5 . 7 5
プロペラント 2 2 (クロロジフルオロメタン)	7 4 . 0 0
合計	1 0 0 . 0 0

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント 2 2 の一部に加え、- 3 0 ℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

(製剤例 4)

活性成分 6 0 m g を含む錠剤は次のように製造する：

活性成分	6 0 m g
デンプン	4 5 m g
微結晶性セルロース	3 5 m g
ポリビニルピロリドン (水中 1 0 % 溶液)	4 m g
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4 . 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 m g
滑石	1 m g
合計	1 5 0 m g

活性成分、デンプン、およびセルロースは No. 4 5 メッシュ U. S. のふるいにかけ、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物を No. 1 4 メッシュ U. S. のふるいに通す。このようにして得た顆粒を 5 0 ℃で乾燥して No. 1 8 メッシュ U. S. のふるいに通す。あらかじめ No. 6 0 メッシュ U. S. のふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量 1 5 0 m g の錠剤を得る。

(製剤例 5)

活性成分 8 0 m g を含むカプセル剤は次のように製造する：

活性成分	8 0 m g
デンプン	5 9 m g
微結晶性セルロース	5 9 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 m g
合計	2 0 0 m g

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 4 5 メッシュ U. S. のふるいを通して硬質ゼラチンカプセルに 2 0 0 m g ずつ充填する。

(製剤例 6)

活性成分 2 2 5 m g を含む坐剤は次のように製造する：

活性成分	2 2 5 m g
飽和脂肪酸グリセリド	2 0 0 0 m g
合計	2 2 2 5 m g

活性成分を No. 6 0 メッシュ U. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ 2 g の型に入れて冷却する。

(製剤例 7)

活性成分 5 0 m g を含む懸濁剤は次のように製造する：

活性成分	5 0 m g
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	5 0 m g
シロップ	1 . 2 5 m l
安息香酸溶液	0 . 1 0 m l
香料	q . v .
色素	q . v .
精製水を加え合計	5 m l

活性成分を N o . 4 5 メッシュ U . S . のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

(製剤例 8)

静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分	1 0 0 m g
飽和脂肪酸グリセリド	1 0 0 0 m l

上記成分の溶液は通常、1 分間に 1 m l の速度で患者に静脈内投与される。

【書類名】要約書

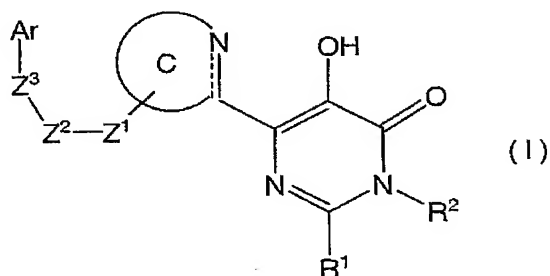
【要約】

【課題】抗ウイルス作用、特にHIVインテグラーゼ阻害活性を有する新規化合物及びそれを含有する医薬、特に抗HIV薬を提供する。

【解決手段】式：

(1) 式：

【化1】



(式中：

C環は、含窒素芳香族複素環；

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>3</sup>はそれぞれ独立して、単結合、O、S、S(=O)またはSO<sub>2</sub>；

Z<sup>2</sup>は、単結合、低級アルキレン、または低級アルケニレン；

Arは、置換されていてもよいアリール等；

R<sup>1</sup>は、置換された低級アルキル等

R<sup>2</sup>は、水素または置換されていてもよい低級アルキル)

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

特願 2 0 0 3 - 4 2 3 9 4 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 1 9 2 6 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 3 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

氏 名

塩野義製薬株式会社